



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Motivos de atraso intra-hospitalar para o tratamento de reperfusão do Acidente
Vascular Cerebral no Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Autor: Marcelo de Castro Klu

Porto Alegre – RS

2021

Autor: Marcelo de Castro Klu

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Motivos de atraso intra-hospitalar para o tratamento de reperfusão do Acidente Vascular Cerebral no Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção de Mestre em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Orientadora: Profa. Dra. Sheila Cristina Ouriques Martins

Porto Alegre – RS

Março de 2021

CIP - Catalogação na Publicação

Klu, Marcelo de Castro
Motivos de atraso intra-hospitalar para o
tratamento de reperfusão do Acidente Vascular Cerebral
no Hospital de Clínicas de Porto Alegre / Marcelo de
Castro Klu. -- 2021.
79 f.
Orientadora: Sheila Cristina Ouriques Martins.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2021.

1. Acidente Vascular Cerebral. 2. Tempo
Porta-Agulha. 3. Fatores de Atraso. 4. Trombólise. I.
Martins, Sheila Cristina Ouriques, orient. II.
Título.

"Um pouco de ciência
nos afasta de Deus.
Muito, nos aproxima."

(Louis Pasteur)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela vida, pela saúde durante a pandemia do COVID-19 e pela oportunidade de adquirir conhecimento.

A minha esposa Fernanda e a minha filha Laura, pelo companheirismo e paciência.

A minha orientadora, Sheila Martins, pelo exemplo e auxílio ao longo da minha formação.

E a todos os meus familiares, pelo amor e incentivo.

RESUMO

Introdução: Quanto mais rápido o paciente com acidente vascular cerebral isquêmico agudo (AVCI) receber tratamento de reperfusão, maiores serão as chances de um bom desfecho funcional. O monitoramento dos tempos de tratamento do AVC permite identificar os principais motivos do atraso da terapia trombolítica e também planejar ações específicas de melhoria. O objetivo deste estudo foi identificar as principais razões para o atraso da terapia trombolítica em pacientes com AVCI agudo de um centro de AVC público.

Métodos: Dados de todos os pacientes que chegaram com AVCI agudo no Departamento de Emergência (DE) e receberam terapia trombolítica de 2019 a 2020 foram avaliados prospectivamente. Foi medido os tempos de cada etapa até o tratamento e os motivos de atraso da chegada ao DE até receber terapia trombolítica (o tempo porta-agulha).

Resultados: Um total de 143 pacientes receberam terapia trombolítica durante este período. O tempo porta-agulha mediano foi de 73 [56-93] minutos. Pacientes que chegaram pelo Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU) pré-hospitalar apresentaram menor mediana de tempo porta-agulha (70 vs. 80 minutos). Na análise multivariada, os preditores independentes de tempo porta-agulha > 60 minutos foram: fibrilação atrial (FA) prévia (OR 6,8) e a administração do trombolítico no departamento de emergência (OR 8,9; $p < 0,0001$). A maioria dos pacientes teve mais de um motivo para o atraso do tratamento. Os principais motivos foram: o atraso no início da Tomografia Computadorizada (TC) de crânio (tempo porta-TC), atraso na tomada de decisão após a TC (tempo TC-agulha) e atraso na redução da pressão arterial. Diversas ações foram implementadas durante o período do estudo. O mais importante, que contribuiu para diminuir o tempo porta-agulha, foi iniciar o bolus de alteplase na mesa do tomógrafo (diminuiu a mediana do tempo porta-agulha de 74 para 52, tempo ≤ 60 minutos em 67% dos pacientes tratados na mesa do tomógrafo *versus* 24% dos pacientes tratados no DE). O tempo TC-agulha diminuiu de 49 para 39 minutos em 2020, em comparação com 2019 ($p = 0,02$), e o tempo porta-agulha diminuiu de 78 para 66 minutos ($p = 0,02$), respectivamente.

Conclusões: O principal motivo de atraso do tratamento de reperfusão com trombolítico foi na realização da TC de crânio, seguido do atraso na tomada de

decisão. A implementação do início do trombolítico na mesa do tomógrafo foi o principal fator que contribuiu para a redução do tempo porta-agulha. O monitoramento contínuo dos tempos de serviço é essencial para melhorar a qualidade do centro de AVC e alcançar melhores desfechos funcionais no paciente.

Palavras-chave: Terapia Trombolítica, Tempo Porta-Agulha, Fatores de Atraso, Acidente Vascular Cerebral

ABSTRACT

Background: The faster the patient with acute ischemic stroke (AIS) receives reperfusion treatment, the greater the odds of a good functional outcome. Monitoring AIS treatment times allows to identify the main reasons for thrombolytic therapy delay and also to plan specific actions for improvement. The aim of this study was to identify the main reasons for thrombolytic therapy delay in AIS patients from a public stroke center.

Methods: All AIS consecutive patients that arrived in the emergency department (ED) and received IVT from 2019 to 2020 were included in the study. The treatment times of each stage were measured and the delay reasons from arriving at the ED until receiving thrombolytic therapy, the door-to-needle time (DNT), were assessed.

Results: A total of 143 patients received thrombolytic therapy during this period. The median DNT was 73 [56-93] minutes. Patients arriving by Emergency Medical Service (EMS) had lower median DNT (70 vs. 80 minutes). In the multivariable analysis, the independent predictors of DNT > 60 minutes were: previous atrial fibrillation (AF) (OR 6.8) and receiving thrombolysis in the ED (OR 8.9). The majority of patients had more than 1 reason for treatment delay. The main reasons were delay starting the CT scan (Door-to-CT time), delay in the decision-making process after CT scan (CT-to-Needle time) and delay to reduce the blood pressure. Several actions were implemented during the study period. The most important that contributed to decrease the DNT was to start the bolus of tPA in the CT scan table (decreased the median DNT from 74 to 52, DNT ≤ 60 minutes in 67% of patients treated on CT scan table vs. 24% of patients treated in the ED). The CT-to-needle time decreased from 49 to 39 minutes in 2020, compared to 2019 ($p = 0.02$), and the DNT decreased from 78 to 66 minutes ($p = 0.02$), respectively.

Conclusions: The main treatment delay reason was in performing CT scan, followed by the delay in decision-making process. The implementation of the thrombolytic bolus on the CT scan table was the main factor that contributed to reduce DNT. Continuous monitoring of service times is essential for improving the quality of the stroke center and to achieve better patient functional outcomes.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIT	Ataque Isquêmico Transitório
ASPECTS	Alberta Stroke Program Early CT Score
ATC	Angiotomografia Computadorizada
ATLANTIS	Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVCH	Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico
AVCI	Acidente Vascular Cerebral Isquêmico
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DE	Departamento de Emergência
ECASS	European Cooperative Acute Stroke Study
EV	Endovenoso
FA	Fibrilação Atrial
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IST-3	Third International Stroke Trial
mRS	Escala de Rankin modificada
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NNT	Número Necessário para Tratar
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
RM	Ressonância Magnética
SAMU	Serviço de Atendimento Móvel de Urgência
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia Computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TP	Tempo de Protrombina
tPA	Ativador do Plasminogênio Tecidual Recombinante
TTPA	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
vs.	Versus

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estratégia de busca da literatura – Pág. 17

Figura 2. Fluxograma do Atendimento do AVC Agudo. Manual de Rotinas do Ministério da Saúde, 2012. – Pág. 20

Figura 3. Razão de chance para o prognóstico favorável em 3 meses em pacientes tratados com tPA comparados com controles por tempo de início do tratamento. – Pág. 30

Figura 4. Sinais e Sintomas de AVC. – Pág. 40

Figura 5. Protocolo Assistencial de AVC do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. – Pág. 43

Figura 6. Marco conceitual do atendimento hospitalar do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico agudo. – Pág. 44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Recomendações para tratamento trombolítico EV no AVCI agudo. – Pág. 31

Tabela 2. Regime de tratamento do AVCI agudo com trombolítico EV. - Pág. 32

Tabela 3. Doze medidas para reduzir atrasos no tratamento. – Pág. 36

Tabela 4. Resumo das Intervenções de 2018 e 2020 no HCPA. – Pág. 42

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	5
RESUMO.....	6
ABSTRACT.....	8
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	9
LISTA DE FIGURAS.....	11
LISTA DE TABELAS.....	12
1. INTRODUÇÃO.....	15
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	17
2.1. Estratégias para busca e seleção das informações.....	17
2.2. Epidemiologia do AVC.....	18
2.3. Conceito e Fisiopatologia.....	18
2.4. Visão geral sobre o tratamento e sua implantação no Brasil.....	21
2.5. Avaliação e diagnóstico.....	22
2.6. Exames complementares.....	23
2.7. Tomografia de Crânio e Ressonância Magnética do Encéfalo.....	24
2.8. Medidas de suporte clínico.....	26
2.9. Medidas para restaurar o fluxo sanguíneo cerebral: trombólise endovenosa.....	27
2.10. Indicadores de qualidade no atendimento do paciente com AVC isquêmico agudo.....	33
2.11. Fatores que dificultam a utilização do tratamento trombolítico no AVC agudo.....	34
3. ATENDIMENTO DO AVC NO HCPA.....	38
3.1. Fluxo de Atendimento do AVC agudo no HCPA até janeiro de 2019.....	38

3.2. Fluxo Atual: Intervenções implementadas durante este estudo.....	40
4. MARCO CONCEITUAL.....	44
5. JUSTIFICATIVA.....	45
6. HIPÓTESE.....	46
7. OBJETIVOS.....	47
7.1 Objetivo Primário.....	47
7.2 Objetivos Secundários.....	47
8. REFERÊNCIAS.....	48
9. ARTIGO.....	55
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	77
ANEXO.....	78

1. INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Cerebral é a segunda causa de morte no mundo e a principal causa de incapacidade. Atualmente 13.5 milhões de pessoas por ano são acometidas pelo AVC no mundo, com taxa de mortalidade mundial anual estimada em 5,5 milhões de pessoas^{1,2}. No Brasil, a incidência aproximada é de 400 mil casos de AVC por ano em uma população de aproximadamente 204 milhões de pessoas⁴. A população de mais baixa renda é a mais atingida pela dificuldade no controle dos fatores de risco, levando a 80% dos pacientes com AVC necessitarem de atendimento no Sistema Único de Saúde (SUS)³. O AVC representa 10% das internações hospitalares no Brasil, sendo a segunda causa de óbitos no país⁴, com um enorme impacto econômico e social.

Por mais de 30 anos o AVC foi a primeira causa de morte no Brasil^{3,4}, passando a ser a segunda causa a partir de 2011, devido à organização do atendimento de fase aguda.⁴ Para diminuir a mortalidade e a incapacidade pelo AVC é necessário otimizar o atendimento de urgência, através do rápido atendimento por uma equipe treinada, com a organização dos serviços de AVC e com o uso de protocolos baseados em evidências⁵. De acordo com diretrizes clínicas nacionais e internacionais⁶⁻⁹, as intervenções com alta evidência de benefício na atenção ao AVC agudo são: utilização de unidades de AVC para o atendimento aos pacientes; tratamento trombolítico no AVC isquêmico (AVCI) até 4,5 horas de início dos sintomas; trombectomia mecânica (tratamento endovascular) no AVCI com oclusão de grandes vasos até 8 horas de início do AVC, podendo ser utilizado até 24 horas do início dos sintomas em casos selecionados e a craniectomia descompressiva. As duas primeiras estão em implantação desde 2012 no SUS^{3,9-11} e a trombectomia foi incorporada pelo Ministério da Saúde em 22 de fevereiro de 2021¹².

Desde 1995, com a comprovação da eficácia da trombólise no AVC, o seu atendimento tornou-se uma emergência médica que requer tratamento imediato, pois quanto mais rápido for o tratamento de reperfusão, menor será a probabilidade do desenvolvimento de sequelas^{13,14}. Desde então, os hospitais vêm sendo organizados com protocolos bem definidos, com fluxo de

atendimento e equipes médicas e de enfermagem bem treinadas em cada etapa do processo, permitindo a rápida avaliação e início de tratamento.

A cada minuto com o vaso ocluído, ocorre a morte de 1,9 milhões de neurônios.¹⁵ Portanto, vários estudos têm tentado identificar os motivos de atraso para o início do tratamento e criar estratégias para reduzir o tempo entre a chegada do paciente até o início da trombólise (tempo porta-agulha).¹⁶⁻¹⁸ Este processo tem demonstrado que este tempo pode ser muito menor que aqueles recomendados como meta (< 60 minutos), já existindo uma sugestão de que o alvo seja menor que 45 minutos em pelo menos 50% dos pacientes.⁶

Este estudo tem o objetivo de monitorar os tempos de atendimento ao AVC agudo na emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e identificar os motivos de atraso para o tratamento trombolítico. Com os resultados, teremos o instrumento necessário para fazer modificações nos processos de atendimento, diminuir o tempo até o tratamento e, conseqüentemente, melhorar os desfechos nos pacientes.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Estratégias para busca e seleção das informações

Este trabalho se destina a avaliar os motivos de atraso para o tratamento trombolítico no AVCI agudo através do monitoramento dos tempos de atendimento desde a chegada do paciente na emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Para isso, a estratégia de busca envolve a base de dados *PubMed* para a revisão bibliográfica dos últimos 10 anos envolvendo os descritores Acidente Vascular Cerebral, terapia trombolítica, tempo porta agulha e fatores de atraso.

A busca de artigos para a revisão da literatura foi realizada no *PubMed* com os seguintes termos (MeSH): *Search: (((thrombolysis) AND door-to-needle) AND delay) AND stroke* com filtro dos últimos 10 anos. Esta busca resultou em 55 artigos no total. Foi aplicado o primeiro refinamento para artigos publicados e houve redução para 51 artigos. Destes, foram lidos os títulos e resumos para definir o assunto do artigo com a pesquisa a ser desenvolvida. Após screening, 10 artigos foram excluídos por conta de não se tratar do tema de interesse, consistiam em quatro abordando sobre variáveis relacionadas ao atraso pré-hospitalar, três artigos sobre *Tele-Stroke*, um sobre doppler transcraniano e três não disponíveis ou artigo de revisão. Com isso, 41 artigos foram elegíveis para leitura completa. Após a leitura, ficaram 35 artigos como base para esta dissertação de mestrado. Ver Figura 1.

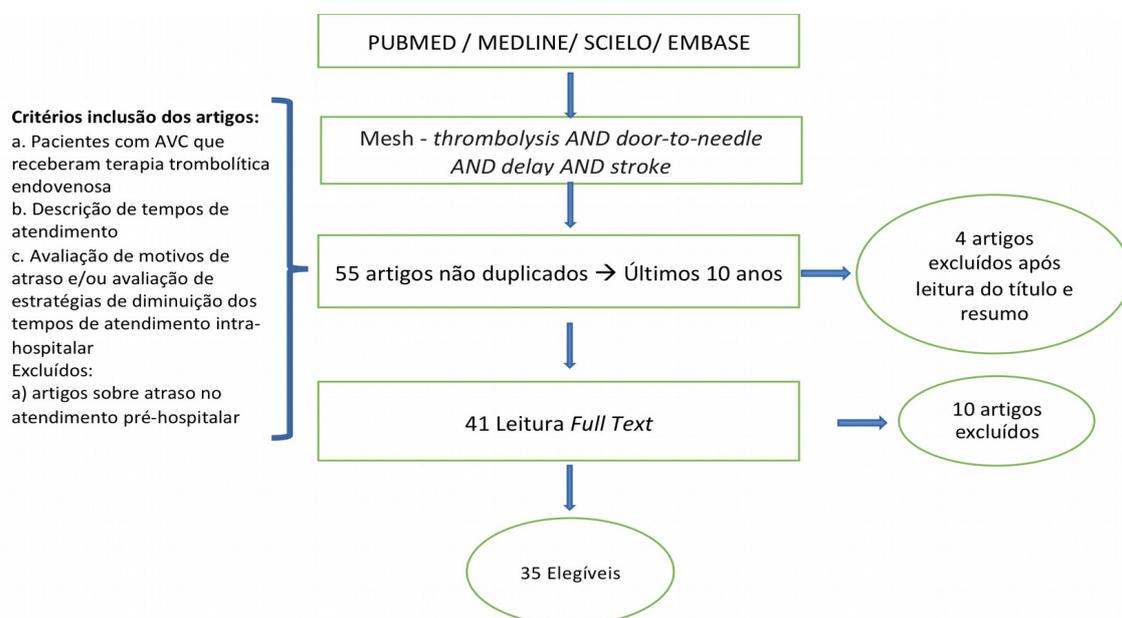


Figura 1 – Estratégia de busca da literatura

2.2. Epidemiologia do AVC

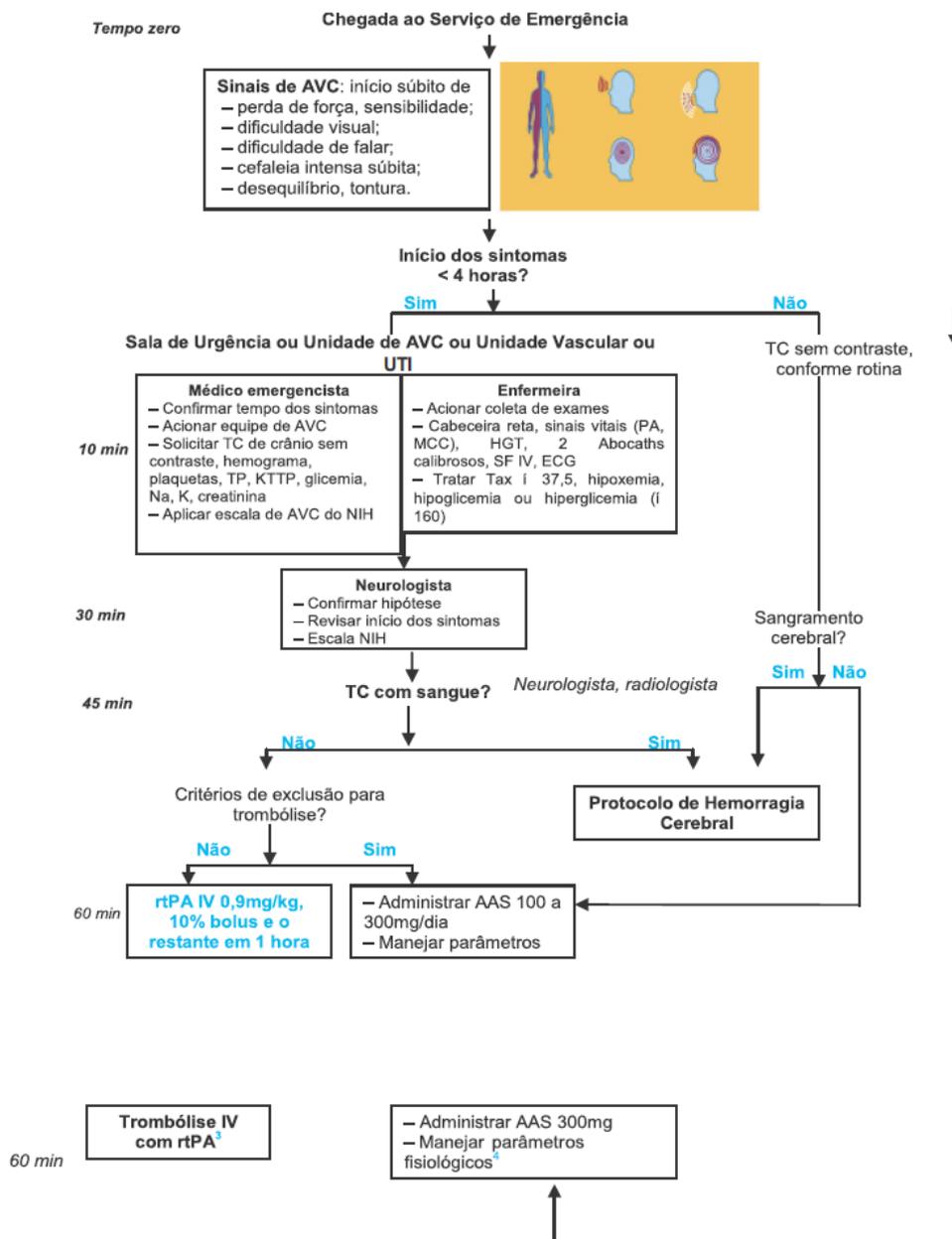
O AVC é a segunda causa de mortalidade no mundo e a primeira causa de incapacidade. Atualmente 13.5 milhões de pessoas por ano são acometidas pelo AVC, com taxa de mortalidade anual estimada em 5,5 milhões de pessoas^{1,2}. Atualmente o AVC ainda é a doença com maior impacto na incapacidade funcional. Aproximadamente 26 milhões de pessoas convivem com algum grau de incapacidade.¹⁹ A dificuldade do controle de fatores de risco cardiovasculares, principalmente nos países em desenvolvimento, é uma das causas deste problema e também consequência da falta de incentivo às ações preventivas.

No Brasil, onde 80% dos pacientes com AVC são atendidos no SUS³, a incidência estimada é de 400 mil casos de AVC por ano⁴. Por três décadas, o AVC foi a primeira causa de morte no Brasil⁴ e, desde 2012, o AVC passou a ser a segunda causa de morte graças às novas políticas do Ministério da Saúde direcionadas para a organização do atendimento de urgência através das Portarias nº 664/12, 665/12 e 800/15⁹⁻¹¹. Essas portarias instituem o tratamento trombolítico no SUS, incentivo na organização dos centros de AVC e Unidades de AVC, orientações e capacitação aos profissionais de saúde no manejo clínico ao paciente acometido por AVC (Figura 2) e na padronização da Linha de Cuidado no atendimento pré-hospitalar e intra-hospitalar, culminando com a reabilitação desse paciente.¹⁰

2.3. Conceito e Fisiopatologia

O AVC é definido como uma alteração súbita no fluxo sanguíneo cerebral, resultando em perda da função neurológica na área correspondente²⁰. Pode ocorrer pela ruptura de um vaso sanguíneo cerebral, causando o AVC hemorrágico, ou pela oclusão de um vaso, causando o AVC isquêmico. O AVCI é o mais frequente, correspondendo a 85% dos casos.

No AVCI, imediatamente após a oclusão do vaso em um determinado território, uma área do sistema nervoso central (SNC) entra em sofrimento, e ocorre a morte neuronal. Ao redor desta área isquêmica, existe uma área de hipoperfusão, mas ainda com tecido cerebral viável, denominada de área de penumbra²¹. Caso o vaso seja recanalizado rapidamente, toda a área de penumbra pode ser salva e a função neurológica daquela região é recuperada. Se o vaso sanguíneo não for aberto, restabelecendo a perfusão cerebral, a área de penumbra morre progressivamente, até um momento em que não existe mais cérebro viável a ser salvo. Dada esta urgência no tratamento do AVC, quanto mais rápido ocorrer a recanalização do vaso ocluído, maior a chance de reperfundir a área de penumbra e, conseqüentemente, de recuperação do paciente, com diminuição das sequelas^{13,14,20,22}.



Fonte: Diretrizes Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares 2012 e Portaria nº 664/2012 do Ministério da Saúde.

Figura 2: Fluxograma do Atendimento do AVC Agudo. Manual de Rotinas do Ministério da Saúde, 2012

2.4. Visão geral sobre o tratamento e sua implantação no Brasil

A rápida reperfusão do vaso comprometido no AVCI pode limitar a área isquêmica e diminuir ou até evitar a incapacidade. Logo, o aspecto mais importante do manejo é o rápido diagnóstico e início do tratamento em um ambiente seguro, monitorado e com equipe treinada. O ativador do plasminogênio tecidual recombinante (tPA) endovenoso (EV) é o único tratamento sistêmico aprovado para uso na fase aguda até 4,5 horas do início dos sintomas^{6,7,23}.

O tratamento agudo do AVCI envolve uma série de ações que estão de acordo com as diretrizes nacionais e internacionais⁶⁻⁹. A utilização de unidades de AVC para o atendimento aos pacientes; tratamento trombolítico no AVCI hiperagudo até 4,5 horas de início dos sintomas e desde 2015²⁵⁻²⁹, o tratamento endovascular no AVCI agudo com oclusão de grandes vasos até 8 horas de início do AVC podendo, desde 2018, ser utilizado até 24 horas do início dos sintomas em casos selecionados³⁰⁻³¹. No Brasil, a utilização de Unidades de AVC e a implementação da trombólise no SUS estão disponíveis desde 2012 e a efetividade, exequibilidade e custo-efetividade do tratamento endovascular no SUS, foi comprovada em 2020 pelo estudo RESILIENT (*Randomization of Endovascular treatment with stent-retriever and/or thromboaspiration vs. best medical therapy in acute ischemic stroke*)³² financiado pelo Ministério da Saúde. Em fevereiro de 2021 foi aprovada a incorporação do tratamento no SUS¹². A trombólise no AVCI foi introduzida no HCPA em 2005 para pacientes que se apresentaram dentro de 3 horas do início dos sintomas. A janela de tempo de tratamento foi estendida para 4,5 horas em 2008 após a publicação do terceiro *European Cooperative Acute Stroke Study*²³. Em 2012, o HCPA foi o primeiro hospital do Brasil a ser habilitado como Centro de AVC do Ministério da Saúde (junto com o Hospital geral de Fortaleza).

2.5. Avaliação e diagnóstico

Na avaliação inicial, todos os pacientes com déficit neurológico focal agudo que chegarem ao hospital em menos de 4,5 horas de início dos sintomas ou que acordaram com os sintomas, devem ser considerados potenciais candidatos à trombólise EV. A meta da primeira avaliação é confirmar o diagnóstico e excluir outras condições clínicas com sintomas neurológicos similares. Os pacientes com AVCI geralmente têm um quadro de início súbito de sinais neurológicos focais. Geralmente o diagnóstico de AVCI é corretamente identificado por médicos emergencistas (sensibilidade de 86,5% e especificidade de 99%)³², entretanto, erros no diagnóstico podem ocorrer. Várias condições mimetizam um AVC. As mais comuns são: convulsões não reconhecidas, estados confusionais, síncope, distúrbios tóxicos ou metabólicos (principalmente hipoglicemia), tumores cerebrais e hematoma subdural³³. Geralmente estas condições podem ser rapidamente descartadas por uma avaliação clínica e laboratorial na emergência, ou apenas, através da realização da tomografia computadorizada (TC) de crânio.

Após a suspeita clínica inicial do AVC, é fundamental definir o momento exato do início do quadro clínico. O horário de início dos sintomas é assumido como o último momento presenciado em que o paciente estava “normal”, sem a presença de nenhum sinal ou sintoma sugestivo de AVC. Se o paciente acorda pela manhã com um AVC, o início é considerado como o último horário em que ele foi visto “normal” antes de deitar. Se o paciente tem sinais e sintomas leves e vai progressivamente piorando, consideramos o horário de início do primeiro sintoma ou sinal. Ao contrário, se o paciente teve um ataque isquêmico transitório (AIT), isto é, recuperou completamente o déficit neurológico focal, e apresenta um novo evento, será observado o horário de início do novo sintoma ou sinal para definir a conduta terapêutica³⁴.

Outras informações importantes na história do paciente para a decisão do uso de trombólise referem-se à presença de trauma de crânio recente, hemorragia, cirurgia importante, infarto do miocárdio ou AVC prévio. Sempre questionar a respeito de doenças hematológicas ou uso de anticoagulantes orais.

O exame neurológico deve ser breve, mas abrangente. A utilização de escalas de avaliação auxilia para que a maioria dos componentes do exame neurológico sejam examinados e quantificados em um curto espaço de tempo. A gravidade do AVCI baseado nos achados de um exame neurológico

padronizado é um forte indicador prognóstico. A escala mais utilizada para quantificação da gravidade do déficit neurológico é a *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)³⁵ que pontua o exame neurológico de zero (sem déficit) a 42 (maior déficit). Uma das escalas que mede o resultado funcional após um AVC é a escala de Rankin modificada (mRS).³⁶ O escore zero indica a ausência de sintomas, o escore 5 indica grave incapacidade e o escore 6 morte.

Após o reconhecimento de um paciente com um potencial caso de AVC no setor de triagem da emergência e definido o tempo de início de sintomas, deve ser feita imediatamente uma avaliação médica e de enfermagem. Enquanto o médico emergencista confirma a hipótese de AVC e aciona o neurologista, o enfermeiro(a) punciona 2 abocaths calibrosos, monitoriza o paciente e faz um hemoglicoteste (glicose capilar). A seguir, o médico emergencista solicita a TC de crânio e os exames laboratoriais.

2.6. Exames complementares

Todos os pacientes devem coletar, antes do início do trombolítico, plaquetas, Tempo de Protrombina (TP), Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA). A dosagem de eletrólitos, creatinina, ureia e glicemia devem ser realizadas também na urgência^{6,34}. Desde a atualização das recomendações para o tratamento agudo do AVCI da *American Stroke/American Heart Association*³⁷ de 2007, sugere-se esperar o resultado das plaquetas somente naqueles pacientes que tenham história de sangramento ou suspeita de plaquetopenia. O TP e o TTPA devem ser verificados antes da infusão apenas se o paciente estiver em uso de anticoagulante oral ou heparina, respectivamente. Portanto, para a maioria dos pacientes, a terapêutica pode ser instituída sem esperar exames laboratoriais e os resultados dos exames serão verificados durante o tratamento com tPA.

Em pacientes usando Dabigatran, um Tempo de Trombina (TT), Tempo de Ecarina ou TTPA normal excluem a presença de atividade significativa do medicamento^{6,38}. Como TT e tempo de ecarina geralmente não estão disponíveis na urgência, tem sido utilizada a informação do paciente ou da família de que a medicação não foi utilizada associado a um TTPA normal para

indicar tratamento trombolítico, pesando-se os riscos e benefícios da terapia em cada caso. Nos hospitais que tem Idarucizumabi disponível, que em menos de 15 minutos reverte o efeito do Dabigatran, é recomendada a sua utilização antes da trombólise³⁹. Para os demais novos anticoagulantes orais (Inibidores do Fator Xa como Rivaroxaban, Apixaban e Edoxaban) ainda não existem testes que se correlacionem bem com a atividade da droga na urgência e o reversor não está disponível no Brasil. Portanto, pacientes em uso destes fármacos só podem receber terapia trombolítica se o paciente tiver parado o tratamento 48 horas antes⁶.

2.7. Tomografia de Crânio e Ressonância Magnética do Encéfalo

A TC de crânio sem contraste é indispensável na avaliação de emergência do paciente com AVCI agudo. Ela identifica 90-95% das hemorragias subaracnóideas e quase 100% das hemorragias intraparenquimatosas, além de ajudar a excluir causas não vasculares de déficit neurológico focal agudo⁴⁰. Sangramento recente aparece como imagem hiperdensa na TC. O uso de contraste não oferece informações adicionais no exame realizado para descartar sangramento, exceto se há dúvida a respeito da presença de tumor ou abscesso cerebral.

Sinais precoces de infarto ou oclusão arterial na TC podem ser observados nas primeiras horas após um AVC (60% dos casos com 2 horas de evolução)⁴¹. A presença de hipodensidade precoce comprometendo uma grande área de tecido cerebral associa-se com maior risco de transformação hemorrágica após o uso de trombolítico⁴². A detecção de hipodensidade precoce pode aumentar com a utilização de sistemas estruturados de avaliação da TC de crânio como o Escore ASPECT (*Alberta Stroke Program Early CT Score*)⁴³ assim como com a mudança da janela na estação de trabalho da tomografia para evidenciar melhor a diferença entre tecido cerebral normal e anormal.⁴⁴

A Ressonância Magnética (RM) de crânio com difusão é mais sensível que a TC de crânio e pode identificar agudamente a área isquêmica precoce nos primeiros 30 minutos de evolução. Este método é especialmente útil quando existirem dúvidas em relação ao diagnóstico de AVC. A área isquêmica que

surge na difusão corresponde aproximadamente ao núcleo de tecido cerebral já infartado^{45,46}.

Vários protocolos em centros de AVC utilizam RM com difusão e perfusão para incluir pacientes com janela terapêutica indeterminada ou fora de janela terapêutica, definindo, em cada paciente, a presença de tecido cerebral viável (penumbra)⁴⁷. A hipótese é de que cada indivíduo tenha a sua própria janela terapêutica, baseado na sua tolerância fisiológica à isquemia e nas características da sua circulação colateral. Mais recentemente a TC de crânio com perfusão que utiliza softwares automáticos de interpretação podem fazer mais rapidamente esta avaliação auxiliando na extensão da janela de tratamento⁴⁸, mas infelizmente estes softwares ainda são pouco disponíveis. Pacientes que acordam com sintomas ainda podem ser selecionados com RM com o conceito de *mismatch* difusão (DWI) e *flair*. Como a difusão altera em 30 minutos do início dos sintomas e o *flair* apenas em 4 a 5 horas, se a DWI é positiva e o *flair* negativo significa que o paciente tem menos do que 4,5 horas do início dos sintomas e pode receber tratamento de reperfusão com trombolítico⁴⁹.

A imagem vascular, com angiotomografia computadorizada (ATC) ou angiorressonância (ARM) auxilia a localizar a obstrução e é fortemente recomendada nos casos candidatos à reperfusão endovascular (obstruções de grandes vasos)⁶. A escolha entre os dois exames depende da disponibilidade do serviço e das características do paciente.

Apesar da TC de crânio ter relativa baixa sensibilidade em detectar pequenos infartos agudos, especialmente na fossa posterior, ela ainda é o exame de escolha na maioria dos centros que utilizam tratamento trombolítico. A TC, para avaliação na fase aguda é suficiente, rápida, disponível na maioria das emergências e afasta a possibilidade de hemorragia intracraniana, podendo também dar informações prognósticas (sinais precoces). Nos pacientes candidatos ao tratamento trombolítico, a TC deve ser realizada em até 25 minutos após a chegada do paciente à emergência⁶ e o neurologista responsável pelo atendimento deve estar apto a interpretar a TC para tomar a decisão quanto ao tratamento. A telemedicina pode auxiliar na avaliação da neuroimagem, em tempo real, quando o médico que atende o paciente com AVC agudo não tiver experiência para a interpretação⁵⁰. Áreas extensas de

hipodensidade aumentam o risco de transformação hemorrágica e o critério de exclusão mais utilizado é não tratar pacientes com hipodensidade comprometendo mais do que 1/3 do território da Artéria Cerebral Média (ACM).³⁷ Mais recentemente, a diretriz americana⁶ sugere que não existe um tamanho comprovado que aumente o risco de sangramento, mas que pacientes com grandes áreas hipodensas não deveriam ser tratados com trombólise (deixando a critério do médico decidir o que considera área extensa). A dificuldade de avaliar hipodensidade precoce na TC e a discordância entre os examinadores quanto a extensão da área infartada⁴¹ muitas vezes dificulta uma rápida decisão no tratamento de urgência.

Não está recomendado perder tempo com exames de imagem adicionais antes de iniciar a terapia trombolítica em pacientes dentro de janela terapêutica (até 4,5 horas do início dos sintomas) se a TC sem contraste não apresentar contra-indicações. Nestes casos, o trombolítico deve ser iniciado e se houver necessidade de realizar ATC ou TC perfusão, estes exames devem ser realizados após o bolus de alteplase⁶.

2.8. Medidas de suporte clínico

Manter a pressão arterial e a saturação de oxigênio adequadas, temperatura menor que 37,5°C e normoglicemia são as medidas de suporte clínico mais importantes no manejo do AVCI agudo⁶. Recomenda-se a monitorização cardíaca contínua para detectar precocemente sinais eletrocardiográficos de isquemia ou arritmias⁶.

No paciente candidato ao tratamento trombolítico, a Pressão Arterial Sistólica (PAS) deve ser mantida entre 160 e <180mmHg ou Pressão arterial Diastólica (PAD) <105mmHg, pois elevações acima destes níveis estão associadas com hemorragia parenquimatosa^{13,51}. O tratamento trombolítico não deve ser iniciado se, no momento da administração, o paciente apresentar Pressão Arterial (PA) acima de 185/110mmHg. A PA deve ser monitorizada atentamente antes, durante e depois da utilização do tPA.^{6,51} O aumento excessivo da PA está associado a um elevado risco de hemorragia intracraniana sintomática^{51, 52}. O estudo ENCHANTED⁵³ randomizou 2223 pacientes tratados com terapia trombolítica para uma redução mais intensiva

da PAS (<130mmHg) comparado com a redução padrão (<180mmHg) recomendada nas diretrizes. Apesar da redução mais intensiva ter sido segura e reduzir em 25% o risco de qualquer hemorragia intracraniana, não houve diferença em hemorragia sintomática ou eventos adversos entre os dois grupos. Provavelmente isto ocorreu porque as médias de PAS nas 24 horas após a trombólise foram muito semelhantes entre os dois grupos (150 mmHg no grupo de tratamento padrão versus 144 mmHg no tratamento intensivo, $p<0,0001$), demonstrando uma tendência mundial de reduzir mais a PA de pacientes que recebem a terapia trombolítica.

2.9. Medidas para restaurar o fluxo sanguíneo cerebral: trombólise endovenosa

A meta do tratamento trombolítico é dissolver o trombo e restaurar o fluxo sanguíneo regional. O mecanismo básico de ação do trombolítico é converter plasminogênio em plasmina resultando na degradação da fibrina com subsequente recanalização arterial. O tPA é o único trombolítico aprovado para este fim⁶.

2.9.1. Ensaios clínicos

O uso do tPA no AVCI foi aprovado após o estudo realizado pelo *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS)¹³, um ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado, conduzido em 45 hospitais americanos. Foram estudados 624 pacientes com AVCI tratados com tPA 0,9 mg/kg ou placebo dentro de três horas do início dos sintomas. O grupo tratado com tPA teve 30% mais pacientes com mínimo ou nenhum déficit neurológico (NIHSS 0-1) na avaliação três meses após o AVCI. Houve maior taxa de hemorragia intracerebral sintomática no grupo tratado (6,4% x 0,6% $p<0,001$), mas sem aumento da mortalidade (17% no grupo do tPA x 21% no placebo). Quanto mais grave o quadro neurológico inicial e quanto maior o edema ou o efeito de massa na TC, maior o risco de hemorragia sintomática. O benefício foi demonstrado em todos os subtipos de AVCI e não foi afetado por fatores como sexo ou idade^{13, 54}.

Três outros grandes ensaios clínicos analisaram o uso de tPA endovenoso no AVCI agudo: o *European Cooperative Acute Stroke Study* (ECASS I e II) e *Alteplase Thrombolysis for Acute Nonintervencional Therapy in Ischemic Stroke* (ATLANTIS). Estes estudos utilizavam doses diferentes de tPA ou janelas diferentes de tratamento e foram negativos. Uma metanálise do estudo NINDS, ECASS I e II e ATLANTIS (2775 pacientes) publicada em 2004¹⁴, analisou os desfechos de pacientes tratados com tPA entre 0 e 6 horas após o início do AVCI. O resultado demonstrou que quanto mais precoce a administração do tPA melhor a evolução (Figura 3). O grupo tratado até 90 minutos do início dos sintomas teve uma chance 2,8 vezes maior de ficar com mínima ou nenhuma incapacidade em 3 meses quando comparados aos pacientes que receberam placebo. O tratamento entre 181-270 minutos também teve benefício (razão de chance de 1,4). Nenhum benefício foi observado entre os pacientes tratados entre 271-360 minutos. A taxa de sangramento no grupo do tPA foi de 5,9% versus 1,1% no grupo placebo ($p < 0,0001$). O número de pacientes necessário para tratar (NNT) foi de 7, ou seja, temos que tratar 7 pacientes para evitar que 1 paciente fique com déficit neurológico.

Em 2008, o benefício da utilização do tPA endovenoso até 4,5 horas do início dos sintomas foi confirmado no ensaio Clínico ECASS III²³, estendendo a janela terapêutica (nível 1 A de evidência).

O estudo IST-3 (*Third International Stroke Trial*)⁵⁵, publicado em 2012, randomizou pacientes com AVCI para receber tPA EV versus placebo até 6 horas do início dos sintomas, selecionados por TC de crânio sem contraste. Foi incluída população fora da indicação formal de tratamento (idosos e escore do NIH > 25), sendo que dos 3035 pacientes do estudo, 1617 (53%) tinham mais de 80 anos de idade. Em 6 meses a taxa de mortalidade foi semelhante entre os grupos (26,9% dos trombolisados versus 26,7% não trombolisados). Houve um aumento do risco de AVC Hemorrágico (AVCH) fatal com tPA de 5,8%, conforme já demonstrado em estudos anteriores. A avaliação de independência funcional após o AVCI feita pelo escore de Oxford (*Oxford Handicap Score* - OHS) não demonstrou diferenças significativas entre os grupos (37% versus 35%). Portanto, não houve benefício com o uso de tPA no AVCI até 6 horas do início dos sintomas. O efeito do tratamento em maiores de 80 anos foi pelo

menos tão bom quanto aqueles \leq de 80 anos, mostrando que o tratamento pode ser utilizado nestes pacientes na janela de tempo previamente definida. Revisão sistemática com meta-análise⁵⁶ reuniu 12 estudos e avaliou 7012 pacientes que usaram tPA versus tratamento convencional até 6 horas do início do AVCI. Não houve diferença na mortalidade entre os grupos em 3 meses. Houve redução do desfecho composto de morte e incapacidade funcional grave de 4% (RRA=4%, IC 95% 1,7-6%), beneficiando 1 em cada 25 pacientes tratados (NNT=25 com IC 95% 16-59). Os benefícios foram mais expressivos nos pacientes tratados até 3 horas, com 1 de cada 11 pacientes tratados ficando funcionalmente independente – mRS 0 a 2 (RRA=0,9%; IC 95% 0,46-1,34) e com NNT de 19 para obtenção de mínima ou nenhuma incapacidade em 3 meses - mRS 0 a 1 (RRA=5,4% com IC 95% 3, 2-7,6). Ao comparar o subgrupo de pacientes acima de 80 anos com o de menos de 80 anos trombolisados até 3 horas do início do AVCI houve benefício com o uso de tPA em ambos, permitindo sobrevida e/ou independência em 20,7%, com benefício de 1 em cada 5 pacientes tratados (RRA=20,7%, IC 95% 14,4-27,0). Apesar de avaliação de subgrupo o poder estatístico foi de 98%. A mesma população descrita, mas trombolisada em até 6 horas do início do AVC mantém o benefício de sobrevida e/ou independência em 25,3%, aumentando a sobrevida ou independência de 1 em cada 4 pacientes tratados (RRA=25,3%, IC 95% 21, 8-28,8). O Estudo IST-3 demonstrou que pacientes com NIH > 25 também se beneficiam da trombólise EV.

Em 2016 o estudo ENCHANTED randomizou 3310 pacientes para receber a dose habitual da alteplase EV (0,9 mg/kg, 10% em bolus e o restante em infusão em 1 hora) ou a dose baixa (0,6 mg/kg, 15% em bolus e o restante em infusão em 1 hora) em pacientes tratados até 4,5 horas do início dos sintomas. O desfecho primário foi mínima ou nenhuma incapacidade em 90 dias (mRS 0-1) e ocorreu em 53% no grupo de dose baixa e em 51% no grupo de dose padrão, não atingindo a não inferioridade. Alteplase em baixa dose foi não inferior na análise ordinal dos escores da escala modificada de Rankin (capacidade de melhorar em 1 ponto o escore de mRS). A hemorragia intracerebral sintomática ocorreu em 1,0% dos participantes no grupo de dose baixa e em 2,1% dos participantes no grupo de dose padrão ($p = 0,01$); eventos fatais ocorreram dentro de 7 dias em 0,5% e 1,5%, respectivamente ($p = 0,01$).

Na prática mantemos como dose padrão a dose de 0,9 mg/kg e muitos serviços utilizam a dose baixa para pacientes que tenham potencial mais risco de sangramento.

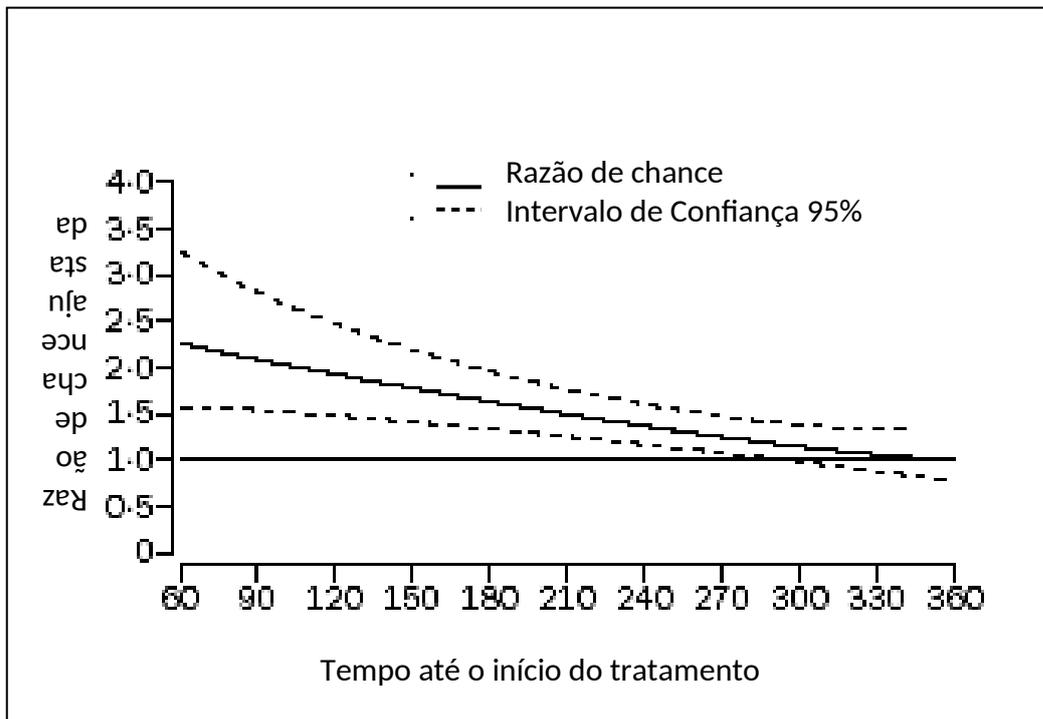


Figura 3. Razão de chance para prognóstico favorável em 3 meses em pacientes tratados com tPA comparados com controles por tempo de início do tratamento.

2.9.2. Hemorragia cerebral sintomática

Os fatores independentes relacionados ao risco de sangramento, após uso de tPA em pacientes com AVCI agudo, são: hipodensidade na TC de crânio >1/3 do território da artéria cerebral média (razão de chance de 9,38), presença de edema ou efeito de massa na TC nas primeiras 3 horas, mesmo em território menor que 1/3 da ACM (aumento em 8 vezes o risco de hemorragia sintomática), idade >75 anos, PA >180/105 no início da infusão, diabetes (razão de chance de 2,69) e NIHSS >20^{42,58,59}. No estudo NINDS os pacientes com escore NIHSS >20 tiveram 17% de chance de sangramento intracraniano

enquanto o risco no grupo com escore <10 foi de somente 3%⁵⁸. Apesar do maior risco de sangramento, não existe limite superior de idade para o tratamento e os idosos não devem ser excluídos apenas por este critério. A mesma recomendação é feita para pacientes com NIHSS elevado, que devem ser tratados se a área isquêmica precoce não for extensa.

2.9.3. Recomendações para o tratamento com tPA endovenoso

Para que o tratamento agudo do AVCI com tPA seja seguro, é fundamental que a seleção de pacientes seja criteriosa. Os critérios de inclusão e exclusão^{6,7} estão demonstrados na Tabela 1 e as recomendações para o tratamento na Tabela 2^{6,7}.

Tabela 1. Recomendações para tratamento trombolítico EV no AVCI agudo

Critérios de Inclusão

- Diagnóstico de AVCI causando déficit neurológico mensurável;
- Início dos sintomas $<4,5$ horas antes do início da infusão;
- TC de crânio ou RM sem evidência de hemorragia;

Critérios de Exclusão

- Pacientes com sintomas neurológicos sutis ou melhorando rapidamente completamente;
- Déficits neurológicos leves (sem repercussão funcional significativa);
- TC inicial com hipodensidade $>1/3$ do território da ACM;
- Plaquetas $<100,000/mm^3$;
- Uso de heparina nas 48 horas prévias ao AVC e com TTPA elevado;
- Uso de anticoagulantes orais com TP $>1,7$;
- Uso de Inibidores da Trombina ou do Fator Xa ou anticoagulação a pleno com heparina de baixo peso molecular;
- PAS $>185mmHg$ ou PAD $>110mmHg$ refratária ao tratamento anti-hipertensivo;
- Suspeita clínica de hemorragia subaracnóide ou dissecação aguda de aorta;
- Cirurgia intracraniana, AVCI ou trauma craniano grave nos últimos 3 meses;
- História de hemorragia intracraniana prévia;
- Hemorragia gastrointestinal ou geniturinária nos últimos 21 dias.

Critérios de Exclusão relativos

Experiências recentes sugerem que em algumas circunstâncias, pesando o risco-benefício, pacientes podem receber com cuidado, trombólise EV com 1 ou mais contraindicações relativas:

-Gravidez;

-Cirurgia de grande porte, procedimento invasivo ou trauma grave nas últimas 2 semanas;

-Infarto do miocárdio recente (3 meses).

Tabela 2. Regime de tratamento do AVCI agudo com trombolítico EV

-
1. Transferir o paciente para a Unidade de Tratamento Intensivo ou para Unidade de AVC;
 2. Iniciar a infusão de tPA EV 0,9 mg/Kg administrando 10% da dose em bolus em 1 minuto e o restante em 1 hora. Não exceder a dose máxima de 90 mg (dose 0,6 mg/kg em casos selecionados);
 3. Não administrar heparina, antiagregante plaquetário ou anticoagulante oral nas primeiras 24 horas do uso do trombolítico;
 4. Manter o paciente em jejum por 24 horas pelo risco de hemorragia e necessidade de intervenção cirúrgica de urgência;
 5. Exame neurológico (escore NIHSS) a cada 15 minutos durante a infusão, a cada 30 minutos nas próximas 6 horas e, após, a cada hora até completar 24 horas;
 6. Monitorizar a PA a cada 15 minutos nas primeiras 2 horas, a cada 30 minutos nas próximas 6 horas e depois a cada hora até completar 24 horas de tratamento;
 7. Se a PA estiver acima de 180/105: iniciar esmolol ou nitroprussiato EV e manter os níveis os mais próximos desses valores (manter PAS entre 160 e 180);
 8. Monitorizar a PA a cada 15 minutos durante o tratamento com anti-hipertensivos. Observar hipotensão;
 9. Se houver qualquer suspeita de hemorragia intracraniana, suspender o tPA e solicitar uma TC de crânio com urgência, hemograma, TP, TTPA, plaquetas e fibrinogênio;
 10. Após as 24 horas do tratamento trombolítico, o tratamento do AVC segue as mesmas orientações do paciente que não recebeu trombólise, isto é, antiagregante plaquetário ou anticoagulação.
-

2.10. Indicadores de qualidade no atendimento do paciente com AVC isquêmico agudo

Para tornar possível a avaliação do manejo de pacientes com AVCI agudo foram estabelecidos indicadores de qualidade no atendimento. Estes indicadores são^{10,60}:

- Taxa de elegibilidade: corresponde ao número de pacientes tratados com trombólise em relação ao número de pacientes com AVCI agudo que são atendidos pelo serviço;
- Taxa de sangramento cerebral sintomático naqueles que receberam tratamento trombolítico;
- Mortalidade em 3 meses com o objetivo de diminuí-la;
- Porcentagem de pacientes com mínima ou nenhuma incapacidade em 3 meses;
- Tempo porta-médico: tempo desde a chegada do paciente na emergência até o atendimento do médico emergencista (10 minutos);
- Tempo porta-neurologista: desde a chegada do paciente até o atendimento do neurologista (15 minutos, aceitável até 30 minutos quando o médico está de sobreaviso);
- Tempo porta-tomografia: desde a chegada do paciente até a TC (25 minutos).
- Tempo porta-agulha: desde a chegada do paciente até o início da infusão do trombolítico (60 minutos). Atualmente recomendado que 50% dos pacientes recebam tratamento em menos de 45 minutos.⁶

2.11. Fatores que dificultam a utilização do tratamento trombolítico no AVCI agudo

A causa mais frequente de inelegibilidade para o tratamento trombolítico é a estreita janela terapêutica. A média de tempo do início dos sintomas até a chegada ao hospital varia entre 2 e 6 horas, podendo chegar a 53 horas.

2.11.1. Principais causas para o atraso da chegada

As principais causas para o atraso da chegada do paciente ao hospital são: a falta de reconhecimento dos sintomas pela população ou falta de reconhecimento da situação como urgência^{61,62}; paciente ou a família não chamam a ambulância; paramédicos não triam o AVC como uma emergência, atrasando a chegada do serviço móvel para o atendimento do paciente e atrasando a remoção para o hospital^{63,64}.

2.11.2. Atraso entre a chegada no hospital e o início do tratamento

A maioria dos pacientes com AVCI chega ao hospital com mais de 4 horas de evolução, mas o número de pacientes que chega dentro da janela terapêutica é bem maior do que o número de pacientes que recebe o tratamento. Uma metanálise de 54 estudos demonstrou que 25 a 56% dos pacientes com AVCI chegam dentro da janela para tratamento⁶⁶, mas devido à falta de estrutura para o atendimento, falta de equipes treinadas para o manejo agudo do AVC, atraso na realização de exames e demora no diagnóstico, perdem a chance do tratamento.

Os principais motivos de atraso são^{12,16-18,65-71}:

- O departamento de emergência não tria o paciente com AVC como uma emergência médica. A média de tempo da chegada ao hospital até o primeiro atendimento médico variou de 20 minutos a 4 horas;
- Atraso da aquisição da neuroimagem: o atraso ocorre em solicitar o exame, em transportar o paciente para a radiologia, em disponibilizar o exame para um neurorradiologista;
- Processo ineficiente na emergência: atraso no primeiro atendimento médico, no atendimento do neurologista ou na transferência do paciente para um leito adequado para o tratamento, na coleta de exames;
- Dificuldade em obter consentimento informado para a trombólise: em alguns pacientes é difícil obter consentimento devido à alteração do nível de consciência ou alteração da fala;
- Dificuldade de obter informação adequada sobre o paciente (uso de anticoagulante, cirurgia recente, sangramento, etc.) quando este não pode falar e está desacompanhado;

- Preocupação quanto ao diagnóstico relacionado à possibilidade da indicação de tratamento trombolítico a um paciente com acidente AIT, ou seja, um paciente que melhoraria sem tratamento algum. O AIT é um episódio de déficit neurológico focal que regride completamente sem alteração na neuroimagem. Considerando-se que 80% dos AITs têm duração de 7 a 10 minutos, a maioria dos pacientes, quando chega ao hospital, já recuperou o déficit ou o recupera durante a investigação inicial. Deixar de oferecer tratamento trombolítico para os pacientes na espera de recuperação nas próximas horas (os 20% restantes), significa deixar de oferecer a chance de recuperação e de redução de sequelas para 1 em cada 7 pacientes que se apresentam com AVCI agudo em até 3 horas (NNT). Na análise do estudo do NINDS, os casos com NIHSS <5 e os casos de possíveis AITs não revelaram hemorragia intracraniana¹³. Da mesma forma, se houver dúvida quanto ao diagnóstico de AVC, a recomendação em diretrizes é tratar o paciente com terapia trombolítica se a realização de exames adicionais for atrasar o início do tratamento⁶. Atualmente, estudos demonstram a segurança de tratar *stroke mimics*, com risco de sangramento cerebral sintomático próximo a zero⁷².

A criação dos Centros de AVC, com unidades de AVC e equipes multidisciplinares treinadas, com a organização de serviços de emergência e a implementação de protocolos e fluxogramas de atendimento, diminuem o tempo de atendimento intra-hospitalar, aumentando a chance de tratamento com o trombolítico. O envolvimento de um médico com experiência no tratamento do AVC agudo também auxilia na redução dos tempos e na melhora dos desfechos.

2.11.3. Estratégias para reduzir os tempos intra-hospitalar

Vários estudos demonstraram que o tempo entre o início do AVC e o tratamento com terapia trombolítica podem ser reduzidos com ações no pré-hospitalar e um atendimento organizado e coordenado intra-hospitalar^{16,17,18, 73-92}. Várias ineficiências foram encontradas no fluxo de atendimento do paciente com AVC que atrasam o tratamento. Revisar e modificar o protocolo hospitalar para corrigir estas ineficiências reduz o tempo porta-agulha sem aumentar o risco de transformação hemorrágica sintomática¹⁶⁻¹⁸.

O atraso do tratamento pode ocorrer durante qualquer uma das etapas do atendimento do paciente com AVC agudo, incluindo ao atraso ou erro na triagem do paciente, demora na avaliação médica, demora na realização ou interpretação da neuroimagem, realização de neuroimagem adicional (ATC ou RM) antes da trombólise, coleta e análise de amostra de sangue, obtenção de consentimento, tratamento da hipertensão e tomada de decisão.

A partir destes estudos, foram definidas 12 intervenções com maior impacto na redução dos tempos de atendimento (Tabela 3)¹⁷

Tabela 3. Doze medidas para reduzir atrasos no tratamento

A medida	Descrição	Ano
1 – Envolvendo a equipe pré-hospitalar	Treinamento da regulação e equipe do pré-hospitalar para AVC sendo alta prioridade.	1998
2 - Pré-Notificação hospitalar	Pré-hospitalar fazendo contato com o médico via telefone/celular.	2001
3 – Pré-solicitação dos exames	Pré-solicitação dos exames de laboratório e TC	2001
4 - Sem atraso na interpretação do TC	Neurologista interpreta a tomografia computadorizada, sem esperar pelo relatório formal de radiologia.	2001
5 - Pré-mistura de tPA	Com os candidatos com alta probabilidade para trombólise, tPA pré-misturado antes da chegada do paciente.	2002
6 - Entrega de tPA na mesa CT	Bolus administrado na mesa TC.	2002
7 - TC realocada para Emergência	Transferências de pacientes, envolvendo longas distancias, incluindo elevadores, não eram mais necessárias.	2003
8 - Prioridade de TC e transferência de TC	TC esvaziado antes da chegada do paciente, e o paciente transferido direto para a mesa de TC, na maca da ambulância.	2004
9 - Incentivado a rápida Avaliação neurológica	Os pacientes são examinados na chegada, na mesa TC.	2004

10 - Aquisição da história prévia	Registros eletrônicos de pacientes em todo o estado e entrevista com testemunhas antes / durante o transporte.	2005
11 - Point of care INR	A equipe do laboratório coletou sangue enquanto o paciente estava na mesa de TC e realizou POC INR instantâneo.	2005
12 - Imagem da TC sem contraste	Embora todos os pacientes tenham um TC, imagens avançadas reservadas apenas para casos mais duvidosos.	2005

Apesar de todas as tentativas de melhorar os tempos de atendimento, algumas com enorme sucesso levando a medianas de tempo porta-agulha entre 20-35 minutos, principalmente em países europeus e na Austrália^{17,77,78,87,90}, na maioria dos centros de AVC ainda é difícil atingir o tempo porta-agulha ≤ 60 minutos. O programa de qualidade dos centros de AVC americano (*Get with the Guidelines*) demonstra que o programa de qualidade auxilia a diminuir progressivamente estes tempos, mas ainda não são os ideais, com a maioria dos hospitais americanos, apresentando o tempo porta-agulha mediano > 60 minutos⁹³. O tempo diminuiu de 77 minutos (IQR 60–98 minutos) de 2003 a 2009 pré-intervenção para 67 minutos (IQR 51–87 minutos), durante 2010 a 2013, pós-intervenção ($P < 0,001$). A proporção de pacientes com um porta-agulha ≤ 60 minutos aumentou de 26.5% (IC 95% 26–27) para 41% (IC 95% 41–42; $p < 0,001$). Mais recentemente a avaliação mostrou que 59% dos pacientes recebem trombólise EV dentro de 60 minutos.

3. ATENDIMENTO DO AVC NO HCPA

3.1. Fluxo de Atendimento do AVC agudo no HCPA até janeiro de 2019

O fluxo do protocolo intra-hospitalar se inicia após a chegada do paciente na porta da emergência. Neste momento, o cronômetro começa a "correr". A grande maioria dos pacientes que chegam na emergência por suspeitas de AVC são trazidos pelo SAMU, ou seja, na sua grande maioria é feito um contato prévio via telefone pelo regulador do SAMU com a emergência. Esse

paciente é recebido pelo enfermeiro da triagem no qual conduz a equipe do SAMU até o box de emergência para atendimento e lá a recepção realiza a abertura do cadastro no sistema do hospital (AGHuse). O tempo gasto para abertura de cadastro durava em torno de 5 - 10 minutos. Para o paciente que vem por outros meios (carro, ônibus), muitas vezes permanece na fila da triagem aguardando pela classificação do enfermeiro. Neste momento, o enfermeiro identifica os principais sinais e sintomas de alerta de um evento neurológico, como dor de cabeça intensa e súbita, sem causa aparente; dificuldade súbita da fala ou compreensão; perda visual súbita em um ou ambos os olhos; perda súbita da força ou formigamento de um lado do corpo, face e/ou membro superior e/ou membro inferior; súbita tontura, perda do equilíbrio e/ou da coordenação (Figura 4); no qual é priorizado e levado diretamente para o box de urgência.

Ao chegar no box de atendimento de urgência, as equipes de enfermagem e médica, ao mesmo tempo, começam a avaliação do paciente. São verificados os sinais vitais, glicose capilar (hemoglicoteste), escala do NIHSS e são puncionados dois acessos venosos calibrosos no membro não afetado. A coleta de sangue é feita pela equipe do laboratório da emergência. O plantonista da neurologia é acionado via contato telefônico formalizando a avaliação neurológica e, em alguns casos, o neurologista é acionado apenas após a realização do exame de imagem. Em seguida, o paciente é levado para a sala de tomografia que fica a uma distância de mais ou menos 225 metros da emergência. Nesse percurso é utilizado o elevador, pois o setor de imagem fica no segundo andar. Após a realização da TC de crânio, o paciente retorna para a emergência (para a Unidade Vascular) e o neurologista vascular ou residente, orientado pelo neurologista vascular, faz a tomada de decisão pela trombólise ou tratamento conservador. O residente da neurologia fica no hospital das 8 horas até às 18 horas. Após este horário, eles ficam de sobreaviso. Os neurologistas vasculares (4) ficam no hospital no período da manhã (das 8 às 13 horas) e após este horário orientam os residentes através de avaliação de neuroimagem transferida em tempo real para um aplicativo de smartphone (*Join App*).



Figura 4. Sinais e Sintomas de AVC

Fonte: <http://www.redebrasilavc.org.br/para-pacientes-e-alimentares/sinais-de-alerta/>

3.2. Fluxo Atual: Intervenções implementadas durante este estudo

No ano de 2019 e 2020 foram implementadas algumas intervenções visando à melhora do tempo porta-agulha no fluxo do paciente com AVC. Toda a equipe da emergência, desde secretários, equipe da limpeza, segurança e equipes assistenciais foram retreinadas, lembrando o protocolo de AVC, no qual toda equipe da emergência reconhece que um determinado paciente tem uma janela terapêutica com potencial para tratamento trombolítico. A este *Stroke Code* foram incluídas novas ações prioritárias. O cadastro desse paciente foi simplificado no sistema *AGHuse* a fim de reduzir o tempo de entrada. Foi montada uma maleta, a *stroke box*, com todas as medicações necessárias para a trombólise e que acompanha o deslocamento do paciente para a radiologia. Um suporte de maca foi desenvolvido, a fim de, acomodar todo o material de emergência na maca do paciente, junto com o monitor multiparâmetro. Foi instalado um *tablet* no box de atendimento para ser utilizado o aplicativo *JOIN*, a fim de, proporcionar conversas instantâneas com toda equipe da neurologia vascular, comunicando sobre a chegada de pacientes e para a análise das imagens de tomografia. A coleta de sangue passou a ser realizada pela equipe

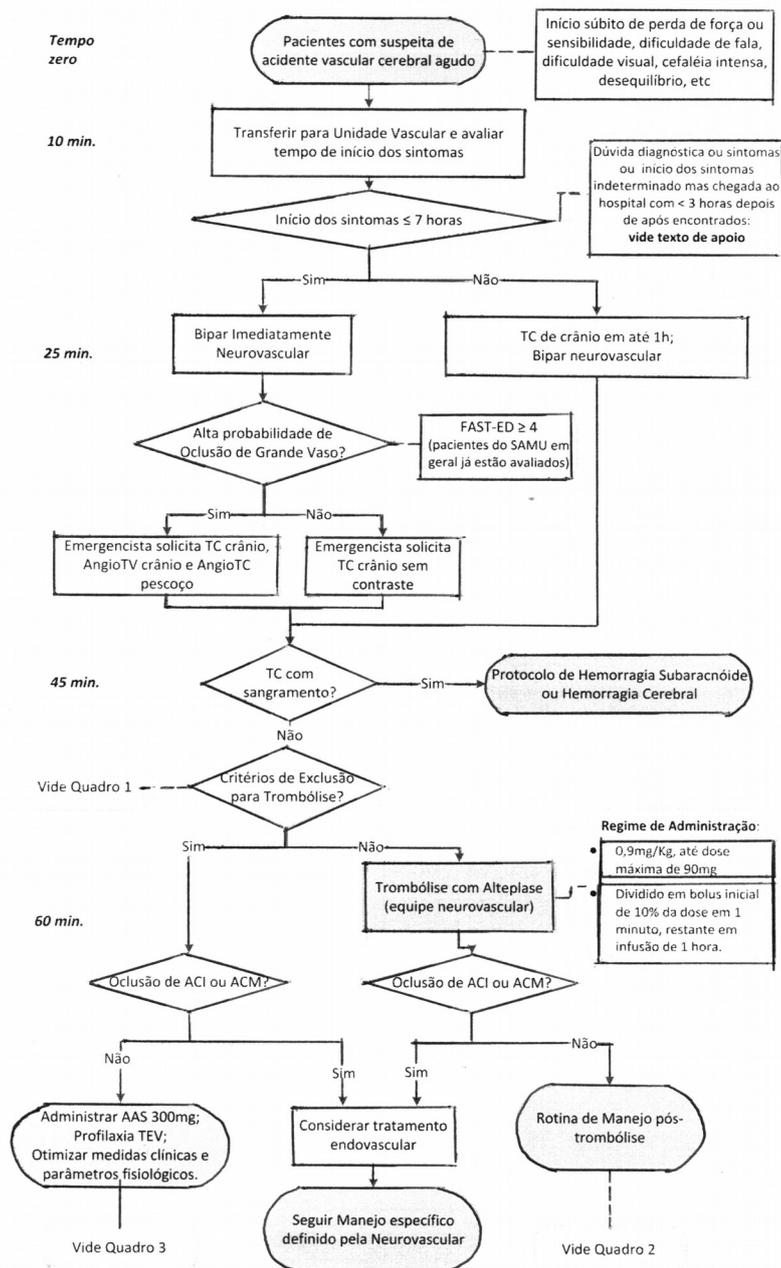
da enfermagem no momento da punção do acesso venoso. Foi montado um kit de coleta que é dispensado pela equipe da farmácia para a enfermagem junto com a *stroke box*. Com isso, não foi necessário a espera pelos coletadores da emergência. A prescrição médica com todos os exames de imagem e laboratoriais passou a ser incluída no sistema através de uma prescrição padrão (os exames não precisam mais ser digitados um a um).

O fluxo do protocolo de AVC se inicia com a ligação do SAMU informando sobre a vinda de um paciente. Após a chegada do paciente na porta da emergência, é dado o *start* no cronômetro para a corrida contra o tempo. O paciente é recebido pelo enfermeiro da triagem onde é levado imediatamente para o *box* de urgência. Na sequência, é retirado da farmácia a maleta de trombólise. O secretário realiza a abertura do cadastro simplificado no sistema do hospital. Para aqueles pacientes que vêm por outros meios, muitas vezes o enfermeiro da classificação é sinalizado pelo técnico de enfermagem do acolhimento sobre a chegada de um possível protocolo. Esse paciente é classificado de acordo com os sinais e sintomas de alerta de um evento neurológico e levado diretamente para o *box* de urgência junto com a *stroke box*. Ao chegar no *box* de atendimento da emergência, as equipes de enfermagem e médica, ao mesmo tempo, começam o atendimento e a avaliação do paciente. São verificadas os sinais vitais, a glicose capilar, a escala de NIHSS, são puncionados dois acessos venosos calibrosos no membro não afetado e coletado sangue para exames laboratoriais. O plantonista da neurologia é acionado via aplicativo JOIN e/ou contato telefônico, formalizando a avaliação neurológica. Outra ligação deve ser feita para o setor de radiologia informando sobre o protocolo de AVC. Em seguida, o paciente é levado para a sala de tomografia que fica no segundo andar, local distante da emergência. Nesse percurso ainda é utilizado o elevador. Após a realização da TC, a imagem do exame é colocada no aplicativo JOIN e o neurologista ou residente faz a tomada de decisão junto com a equipe da neurologia vascular através do aplicativo, tentando priorizar a trombólise ainda na radiologia (bolus). A realização de ATC (que foi incluída no protocolo de AVC em 2020) deve ser realizada após o bolus do tPA. O protocolo assistencial está demonstrado na Figura 5.

Tabela 4. Resumo das Intervenções de 2018 e 2020 no HCPA para redução do Porta-Agulha:

A medida	Descrição	Ano
1 - <i>Stroke Box</i>	Todas as medicações necessárias para iniciar o tratamento do AVC, guardados dentro de uma maleta plástica, junho 2018.	2018
2 - Treinamentos de toda a emergência	Treinamento de toda emergência – equipe assistencial, equipe administrativa, equipe de segurança e equipe de higienização, realizado em maio de 2019.	2019
3 - Novo <i>Stroke Code</i>	Utilização do código de Emergência – Protocolo de AVC, toda equipe sabia que tinha uma paciente em potencial tratamento para trombólise, definido em junho 2019.	2019
4 – Cadastro do do paciente reduzido	Realizado abertura de um cadastro simplificado do paciente (redução das informações), pela equipe administrativa, aprovado em junho 2019.	2019
5 – Coleta de sangue pela enfermagem	Coleta de sangue pelo enfermeiro no momento da punção venoso no Box de atendimento, junho 2019.	2019
6 - APP JOIN	Utilização do APP JOIN no box da unidade vascular e remotamente por toda equipe da vascular, agosto 2019.	2019
7 - Entrega de tPA na mesa CT	Incentivado administração do bolus tPA na mesa da TC na radiologia, setembro 2019	2019
8 - Prescrição em lote	Padronização e atalho para prescrição do protocolo de AVC (lote), no sistema intra-hospitalar AGHuse, dezembro 2019.	2019
9 – Angiotomografia	Adicionada ATC no protocolo de AVC, outubro 2020.	2020

Fluxograma Inicial: Abordagem nas Primeiras 24 horas



Cópia não controlada: documento com caráter apenas de estudo, orientação e treinamento. Está cópia deve ser utilizada para consulta local não sendo arquivada e após a sua utilização, deve ser destruída. O HCPA não se responsabiliza se a versão desta cópia estiver obsoleta.

Figura 5. Protocolo Assistencial de AVC do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

4. MARCO CONCEITUAL

O atendimento intra-hospitalar tem papel fundamental na confirmação do diagnóstico e tratamento do AVCI. Atrasos nessas etapas podem comprometer a funcionalidade e a vida do paciente. Por isso, dentro do hospital (Centro de AVC) devem existir protocolos bem definidos com fluxo de atendimento e divisão de responsabilidades em cada etapa do processo.

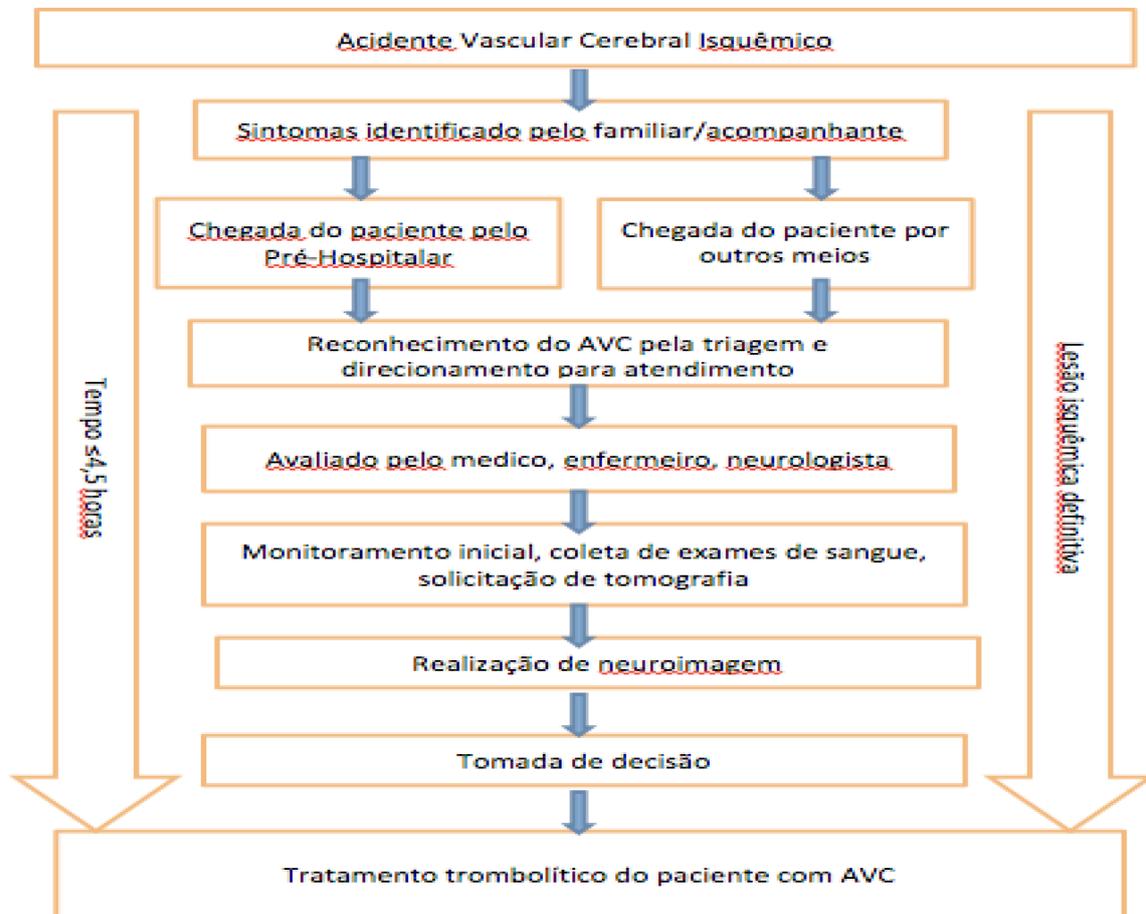


Figura 6. Marco conceitual do atendimento hospitalar do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico agudo

5. JUSTIFICATIVA

No AVCI agudo, quanto mais rápida a recanalização do vaso, menor a chance de sequelas para os pacientes. O paciente com AVC hiperagudo deve ser priorizado e seguir um fluxo que permita a rápida avaliação e início do tratamento.

A redução dos tempos do tratamento com tPA através do protocolo de trombólise foi relatada em centros de AVC em todo mundo¹⁷. O tempo porta-agulha preconizado no protocolo nacional e internacionalmente é de, no máximo, 60 minutos da entrada do paciente na emergência até o início do tratamento trombolítico EV. Atualmente, existem tentativas de reduzir muito mais este tempo, com alguns hospitais apresentando média de tempo porta-agulha de 20 minutos¹⁷. O grande desafio observado é a identificação dos possíveis problemas que ocorrem durante as etapas do protocolo de AVC em um centro de AVC público, que gera um aumento do tempo ou atraso para administração do trombolítico endovenoso.

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) é um centro de referência em AVC desde 2005, habilitado pelo Ministério da Saúde em 2012, atendendo uma média de 60 pacientes com AVC por mês. Desde o início tem sido monitorizado os indicadores assistenciais e de qualidade de atendimento, buscando os principais fatores que prejudicam os tempos de atendimento no AVC hiperagudo. Sendo assim, este estudo tem como objetivo avaliar prospectivamente esses principais motivos de atraso no atendimento do AVC hiperagudo no período de janeiro de 2019 até dezembro de 2020, com o intuito de buscar soluções e estratégias efetivas de melhorias neste fluxo assistencial.

6. HIPÓTESE

Hipotetizamos que o tempo porta-agulha ≥ 60 minutos em pacientes tratados com terapia trombolítica EV na emergência do HCPA ocorre devido a falhas existentes em diversas etapas do processo de atendimento que levam ao atraso do tratamento e possivelmente piores desfechos funcionais para os pacientes.

7. OBJETIVOS

7.1 Objetivo Primário

Avaliar prospectivamente os motivos de atraso intra-hospitalar para o tratamento trombolítico no AVCI agudo, definido como tempo porta-agulha ≥ 60 minutos, através do monitoramento dos tempos de atendimento desde a chegada do paciente na emergência do HCPA.

7.2 Objetivos Secundários

- Avaliar o perfil dos pacientes atendidos com AVC no HCPA;
- Avaliar as diferenças no tempo de atendimento entre os anos de 2019 e 2020;
- Avaliar o impacto da COVID19 nos tempos de atendimento e volume de pacientes atendidos;
- A partir dos motivos de atraso encontrados, implementar estratégias com o objetivo de diminuir os tempos de atendimento.

8. REFERÊNCIAS

1. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019; 18: 439–458.
2. Lindsay P, Norrving Bo, Sacco RL, Brainin M, Hacke W, Martins S, Pandian J, Feigin V. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2019. *International Journal of Stroke* 2019, Vol. 14(8) 806–817.
3. Martins SCO; Pontes-Neto OM; Alves CV; et al. Past, present and future of stroke in middle income countries: The Brazilian experience. *International Stroke Journal.* 2013, Volume 8, Supp A 100: 106–111. *Stroke.* 2015 Oct;46(10):3020–35.
4. DATASUS Sistemas de Informação sobre Mortalidade (SIM). Ministério da Saúde. <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&id=6937&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defctohtm.exe?sim/cnv/obt10>. [Acesso em: 15 de dezembro, 2020].
5. Ganesh A, Lindsay P, Fang J, et al. Integrated systems of stroke care and reduction in 30-day mortality. A retrospective analysis. *Neurology* 2016; 86:1–7.
6. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke.* 2019;50:e344–e418
7. Martins SCO, de Freitas GR, Pontes-Neto, OM, et al. Guidelines for acute ischemic stroke treatment: part II: stroke treatment. *Arq Neuropsiquiatria* 2012, 70 (11): 885-893.
8. Pontes-Neto OM, Cougo P, Martins SCO, et al. Brazilian guidelines for endovascular treatment of patients with acute ischemic stroke. *Arq Neuropsiquiatr* 2017;75(1): 50-56.
9. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Trombólise no acidente vascular cerebral isquêmico agudo. Portaria GM/MS no 664, de 12 de abril de 2012. <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Trombolise-no-Acidente-Vascular-Cerebral-Isquemico-Agudo.pdf>. Acessado em 10.12.20.
10. Ministério da Saúde. Portaria 665. Acidente Vascular Cerebral [Internet]. Brasília; 2012. Acessado em 15 de janeiro de 2021. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/PRT0665_12_04_2012.html
11. Ministério da Saúde. Portaria 800. Acidente Vascular Cerebral [Internet]. Brasília; 2012. Acessado em 15 de janeiro de 2021. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2015/prt0800_17_06_2015.html
12. <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-sctie/ms-n-5-de-19-de-fevereiro-de-2021-304456104>. Acessado 25 de fevereiro de 2021.

13. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995;333:1581-1587
14. The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA study group investigators. Association of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet.* 2004;363:768-774
15. Saver JL. Time Is Brain—Quantified. *Stroke.* 2006; 37(1): 263–266.
16. Puolakka T, Väyrynen T, Häppölä O, Soinne L, Kuisma M, Lindsberg PJ. Sequential analysis of pretreatment delays in stroke thrombolysis. *Acad Emerg Med.* 2010 Sep. 17(9):965-9.
17. Meretoja A, Strbian D, Mustanoja S, Tatlisumak T, Lindsberg PJ, Kaste M. Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis. *Neurology.* 2012 Jul 24;79(4):306-13.
18. Ford AL, Williams JA, Spencer M, McCammon C, Khoury N, Sampson TR, et al. Reducing door-to-needle times using Toyota's lean manufacturing principles and value stream analysis. *Stroke.* 2012 Dec. 43(12):3395-8.
19. Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de atenção à reabilitação da pessoa com acidente vascular cerebral / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – Brasília: Ministério da Saúde, 2013.72p.:Il. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_reabilitacao_acidente_vascular_cerebral.pdf. Acessado em 27.12.20
20. Caplan LR. Basic Pathology, Anatomy, and Pathophysiology of Stroke. *Caplan's Stroke*, [s.l.], p.22-63, 2009. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-1-4160-4721-6.50004-3>.
21. XING, Changhong et al. Pathophysiologic Cascades in Ischemic Stroke. *International Journal Of Stroke*, [s.l.], v. 7, n. 5, p.378-385, 19 jun. 2012. SAGE Publications.
22. Goyal M, Almekhlafi M, Dippel DW, Campbell BCV, Muir K, Demchuk AM, et al; HERMES Collaborators. Rapid Alteplase Administration Improves Functional Outcomes in Patients With Stroke due to Large Vessel Occlusions. *Stroke.* 2019 Mar; 50 (3):645-651.
23. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *New England Journal Of Medicine*, [s.l.], v. 359, n. 13, p.1317-1329, 25 set. 2008. *New England Journal of Medicine*.
24. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:1019-30.
25. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2296-306.

26. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2285-95.
27. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;372:1009-18.
28. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2016;15:1138-47.
29. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015; 372:11-20.
30. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* 2018;378:11-21.
31. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, McTaggart RA, Torbey MT, Kim-Tenser M, Leslie-Mazwi T, Sarraj A, Kasner SE, for the DEFUSE 3. Investigators. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med* 2018; 378:708-718.
32. von Arbin M, Britton M, de Faire U, Helmers C, Miah K, Murray V. Validation of admission criteria to a stroke unit. *J Chronic Dis*. 1980;33:215-220.
33. Lewandowski C, Barsan W. Treatment of acute ischemic stroke. *Ann Emerg Med* 2001. 2001;37:202-216.
34. Adams HP, Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, al. e. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the stroke council of the American stroke association. *Stroke*. 2003;34:1056 – 1083.
35. Adams HPJ, Davis PH, Leira EC, et al. Baseline NIH stroke scale score strongly predicts outcome after stroke. *Neurology*. 1999;53:126-131.
36. Wilson JTL, Harendran A, Grant M, Baird T, Schulz UGR, Muir KW, Bone I. Improving the assessment of outcomes in stroke: Use off a structured interview to assign grades on the modified rankin scale. *Stroke*. 2002;33:2243-2246.
37. Adams HPJr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2007;38:1655-1711.
38. Blommel ML, Blommel AL. Dabigatran etexilate: A novel oral direct thrombin inhibitor. *Am J Health Syst Pharm*. 2011;68:1506–1519.
39. Pollack et al. *NEJM* 2017;377:431; Pollack et al. *Thromb Haemost* 2015;114;198
40. Jacobs L, Kinkel WR, Heffner RRJ. Autopsy correlations of computerized tomography: Experience with 6,000 ct scans. *Neurology*. 1976;26:1111-1118.

41. Saur D, Kucinski T, Grzyska U, Eckert B, Eggers C, Niesen W, Schoder V, Zeumer H, Weiller C, Rother J. Sensitivity and interrater agreement of CT and diffusion-weighted MR imaging in hyperacute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24:878-885.
42. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995;274:1017-1025.
43. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy: ASPECTS Study Group: Alberta Stroke Programme Early CT Score [published correction appears in *Lancet*. 2000;355:2170]. *Lancet*. 2000;355:1670–1674.
44. Lev MH, Farkas J, Gemmete JJ, Hossain ST, Hunter GJ, Koroshetz WJ, Gonzalez RG. Acute stroke: improved nonenhanced CT detection: benefits of soft-copy interpretation by using variable window width and center level settings. *Radiology*. 1999;213:150–155.
45. Mohr JP, Biller J, Alou SK, et al. Magnetic Resonance versus computed tomographic imaging in acute stroke. *Stroke*. 1995;26:807-812
46. Albers GW. Diffusion weighted MRI for evaluation of acute stroke. *Neurology* 1998, 51: s47-s49.
47. Davis S, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008 Apr;7(4):299-309.
48. Campbell BC, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendtszus M, Levi CR, et al. Extending thrombolysis to 4.5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2019. 394 (10193):139-147.
49. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med* 2018; 379:611-622.
50. Martins SCO, Weiss G, Almeida AG, Brondani R, Carbonera LA, Souza AC, et al. Validation of a smartphone application in the evaluation and treatment of acute stroke in a comprehensive stroke center. *Stroke*, V. 51, P. 240-246, 2020.
51. Brott T, Lu M, Kothari R, Fagan SC, Frankel M, Grotta JC, Broderick J, Kwiatkowski T, Lewandowski C, Haley EC, Marler JR, Tilley BC. Hypertension and its treatment in the NINDS rt-pa stroke trial. *Stroke*. 1998;29:1504-1509.
52. Katzan IL, Hammer MD, Furlan AJ, Hixson ED, Nadzam DM. Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: A cleveland update. *Stroke*. 2003;34:799-800.
53. Anderson CS, Huang Y, Lindley RI, Chen X, Arima H, Chen G, Martins S, et al. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. *Lancet* 2019, 393 (10174): 877-888,
54. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-pa stroke study group (NINDS). Generalized efficacy of t-pa for acute stroke: Subgroup analysis of the ninds t-pa stroke trial. *Stroke*. 1997;28:2119-2125.

55. IST-3 collaborative group, Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G,. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomized controlled trial. *Lancet* 2012;379:2352-63.
56. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:2364-72.
57. Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, Arima H, Lavados PM, Lee TH, Martins S, et al; ENCHANTED Investigators and Coordinators. Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2016 Jun 16;374(24): 2313-23. doi: 10.1056/NEJMoa1515510. Epub 2016 May 10. PubMed PMID: 27161018
58. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, Koren-Morag N, Hanson S, Grond M, al. e. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice. *Circulation*. 2002;105:1679-1685.
59. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-pa stroke study group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-pa therapy for ischemic stroke. *Stroke*. 1997;28:2109-2118.
60. Reeves MJ, Parker C, Fonarow GC, Smith EE, Schwamm LH. Development of Stroke Performance Measures: Definitions, Methods, and Current Measures. *Stroke* 2010;41:1573–1578.
61. Pontes-Neto OM, Silva GS, Feitosa MR, de Figueiredo NL, Fiorot JA, Jr., Rocha TN, Massaro AR, Leite JP. Stroke awareness in brazil: Alarming results in a community-based study. *Stroke*. 2008;39:292-296.
62. Lacy CR, Suh, D.C., Bueno, M., Kostis, J.B. Delay in presentation and evaluation for acute stroke: Stroke time registry for outcomes knowledge and epidemiology (s.T.R.O.K.E.). *Stroke*. 2001;32:63-69.
63. Panício MI; Mateus L; Ricarte IF; Figueiredo, MM. Silva GS et al. The influence of patients knowledge about stroke in Brazil: a cross sectional study. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 72, p. 938-941, 2014.
64. Johnston F, Wardlaw J, Dennis MS, Lewis S, Nimmo G, Lindley RI, Warlow CP. Delays in stroke referrals. *Lancet*. 1999;354:47-48
65. Wein TH, Staub, L., Felberg, R., et al. Activation of emergency medical services for acute stroke in a nonurban population: The Temple foundation stroke project. *Stroke*. 2000;31:1925-1928.
66. Kwan J, Hand, P., Sandercock, P. A systematic review of barriers to delivery of thrombolysis for acute stroke. *Age Ageing*. 2004;33:116-121.
67. Chai E, Li C, Jiang L. Factors affecting in-hospital delay of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: A retrospective cohort study. *Medicine* . 2019 May;98(19):e15422.
68. Gurav S, Zirpe KG, Wadia RS, Pathak MK, Deshmukh AM, Sonawane RV, et al. Problems and limitations in thrombolysis of acute stroke patients at a tertiary care center [Internet]. Vol. 19, *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2015. p. 265–9.

69. García Pastor A, Díaz Otero F, Gil Navarro S, Pablo Cuello J, Sobrino García P, García Arratibel A, et al. Vascular imaging before intravenous thrombolysis: consequences of in-hospital delay in applying two diagnostic procedures. *J Neuroimaging*. 2015 ;25 (3): 397–402.
70. Breuer L, Huttner HB, Kiphuth IC, Ringwald J, Hilz MJ, Schwab S, et al. Waiting for Platelet Counts Causes Unsubstantiated Delay of Thrombolysis Therapy [Internet]. Vol. 69, *European Neurology*. 2013. p. 317–20.
71. Sarraj A, Medrek S, Albright K, Martin-Schild S, Bibars W, Vahidy F, et al. Posterior circulation stroke is associated with prolonged door-to-needle time. *Int J Stroke*. 2015 Jul;10(5):672–8.
72. Kvistad CE, Novotny V, Naess H, Hagberg G, Ihle-Hansen H, Waje-Andreassen U, et al. Safety and predictors of stroke mimics in The Norwegian Tenecteplase Stroke Trial (NOR-TEST). *Int J Stroke* 2019 Jul;14(5):508-516.
73. Puri I, Bhatia R, Vibha D, Singh MB, Padma MV, Aggarwal P, et al. Stroke-related education to emergency department staff: An acute stroke care quality improvement initiative. *Neurol India*. 2019 Jan;67(1):129–33.
74. Liu Z, Zhao Y, Liu D, Guo Z-N, Jin H, Sun X, et al. Effects of Nursing Quality Improvement on Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Front Neurol*. 2018 Nov 29;9:1025.
75. Heikkilä I, Kuusisto H, Holmberg M, Palomäki A. Fast Protocol for Treating Acute Ischemic Stroke by Emergency Physicians [Internet]. Vol. 73, *Annals of Emergency Medicine*. 2019. p. 105–12.
76. Mong R, Tiah L, Wong M, Tan C. Improving telestroke treatment times through a quality improvement initiative in a Singapore emergency department [Internet]. Vol. 60, *Singapore Medical Journal*. 2019. p. 69–74.
77. Iglesias-Mohedano AM, García Pastor A, Díaz Otero F, Vázquez Alen P, Martín Gómez MA, Simón Campo P, et al. A new protocol reduces median door-to-needle time to the benchmark of 30 minutes in acute stroke treatment. *Neurologia* [Internet]. 2018 Jun 14; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2018.04.001>.
78. Wu TY, Coleman E, Wright SL, Mason DF, Reimers J, Duncan R, et al. Helsinki Stroke Model Is Transferrable With “Real-World” Resources and Reduced Stroke Thrombolysis Delay to 34 min in Christchurch [Internet]. Vol. 9, *Frontiers in Neurology*. 2018. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2018.00290>.
79. Zhao J, Li X, Liang Y, Zhao L, Zhang X, Liu Y. Evaluation of the implementation of a 24-hr stroke thrombolysis emergency treatment for patients with acute ischaemic stroke. *J Clin Nurs*. 2018 May;27(9-10):2161–7.
80. Candelaresi P, Lattuada P, Uggetti C, Daccò R, Fontana G, Frediani F. A high-urgency stroke code reduces in-hospital delays in acute ischemic stroke: a single-centre experience. *Neurol Sci*. 2017 Sep;38(9):1671–6.
81. Zhou Y, Xu Z, Liao J, Feng F, Men L, Xu L, et al. New standardized nursing cooperation workflow to reduce stroke thrombolysis delays in patients with acute ischemic stroke. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 May 9;13:1215–20.
82. Mowla A, Doyle J, Lail NS, Rajabzadeh-Oghaz H, Deline C, Shirani P, et al. Delays in door-to-needle time for acute ischemic stroke in the emergency department: A comprehensive stroke center experience. *J Neurol Sci*. 2017 May 15; 376:102–5.

83. Huang Q, Song H-Q, Ji X-M, Cheng W-Y, Feng J, Wu J, et al. Generalization of the Right Acute Stroke Prevention Strategies in Reducing in-Hospital Delays. *PLoS One* 2016, 6;11(5):e0154972.
84. Palazón-Cabanes B, López-Picazo Ferrer JJ, Morales-Ortiz A, Tomás-García N. [Identification of the factors conditioning times and indicators of quality in the intrahospital care of acute stroke]. *Rev Neurol.* 2016; 62(4):157–64.
85. Khor MX, Bown A, Barrett A, Counsell CE, MacLeod MJ, Reid JM. Pre-hospital notification is associated with improved stroke thrombolysis timing. *J R Coll Physicians Edinb.* 2015;45(3):190–5.
86. Van Schaik SM, Scott S, de Lau LML, Van den Berg-Vos RM, Kruyt ND. Short Door-to-Needle Times in Acute Ischemic Stroke and Prospective Identification of Its Delaying Factors. *Cerebrovasc Dis Extra.* 2015 May;5(2):75–83.
87. Van Schaik SM, Van der Veen B, Van den Berg-Vos RM, Weinstein HC, Bosboom WMJ. Achieving a door-to-needle time of 25 minutes in thrombolysis for acute ischemic stroke: a quality improvement project. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014 Nov;23(10):2900–6.
88. Kendall J, Dutta D, Brown E. Reducing delay to stroke thrombolysis--lessons learnt from the Stroke 90 Project. *Emerg Med J.* 2015 Feb;32(2):100–4.
89. Nusa D, Harvey I, Almansouri AY, Wright S, Neeman T, Ahmad O, et al. Assessment of point-of-care measurement of international normalised ratio using the CoaguChek XS Plus system in the setting of acute ischaemic stroke [Internet]. Vol. 43, *Internal Medicine Journal.* 2013. p. 1205–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/imj.12255>
90. Meretoja A, Weir L, Ugalde M, et al. Helsinki model cut stroke thrombolysis delays to 25 minutes in Melbourne in only 4 months. *Neurology* 2013; 81:1071.
91. Mikulík R, Kadlecová P, Czlonkowska A, Kobayashi A, Brozman M, Svirgelj V, et al. Factors influencing in-hospital delay in treatment with intravenous thrombolysis. *Stroke.* 2012 Jun;43(6):1578–83.
92. Minnerup J, Wersching H, Ringelstein EB, Schilling M, Schäbitz W-R, Wellmann J, et al. Impact of the extended thrombolysis time window on the proportion of recombinant tissue-type plasminogen activator-treated stroke patients and on door-to-needle time. *Stroke.* 2011 Oct;42(10):2838–43.
93. Fonarow GC, Zhao X, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Bhatt DL, Xian Y, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm LH. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. *JAMA.* 2014;311:1632–1640.

9. ARTIGO

Reasons for in-hospital delay on acute ischemic stroke reperfusion therapy in a university public stroke center

ABSTRACT

Background: The faster the patient with acute ischemic stroke (AIS) receives reperfusion treatment, the greater the odds of a good functional outcome. Monitoring AIS treatment times allows to identify the main reasons for thrombolytic therapy delay and also to plan specific actions for improvement. The aim of this study was to identify the main reasons for thrombolytic therapy delay in AIS patients from a public stroke center.

Methods: Data from AIS patients who received thrombolytic therapy was prospectively assessed in the emergency department (ED) of Hospital de Clínicas de Porto Alegre from 2019 to 2020. The treatment times of each stage were measured and the delay reasons from arriving at the ED until receiving thrombolytic therapy, the door-to-needle time (DNT), were assessed.

Results: A total of 143 patients received thrombolytic therapy during this period. The median DNT was 73 [56-93] minutes. Patients arriving by Emergency Medical Service (EMS) had lower median DNT (70 vs. 80 minutes). In the multivariable analysis, the independent predictors of DNT > 60 minutes were: previous atrial fibrillation (AF) (OR 6.8) and receiving thrombolysis in the ED (OR 8.9). The majority of patients had more than 1 reason for treatment delay. The main reasons were delay starting the CT scan (Door-to-CT time), delay in the decision-making process after CT scan (CT-to-Needle time) and delay to reduce the blood pressure. Several actions were implemented during the study period. The most important that contributed to decrease the DNT was to start the bolus of tPA in the CT scan table (decreased the median DNT from 74 to 52, DNT ≤ 60 minutes in 67% of patients treated on CT scan table vs. 24% of patients treated in the ED). The CT-to-Needle time decreased from 49 to 39 minutes in 2020, compared to 2019 ($p = 0.02$), and the DNT decreased from 78 to 66 minutes ($p = 0.02$), respectively.

Conclusions: The main treatment delay reason was in performing CT scan, followed by the delay in decision-making process. The implementation of the thrombolytic bolus on the CT scan table was the main factor that contributed to reduce DNT. Continuous monitoring of service times is essential for improving the quality of the stroke center and to achieve better patient functional outcomes.

INTRODUCTION

Stroke is the second cause of death and the main cause of disability in Brazil and worldwide.^{1,2} Since the proved benefit of thrombolysis for reperfusion in Acute Ischemic Stroke (AIS) in 1995,³ hospitals have implemented protocols and workflows and have trained physicians and nurses in every step of the process, which allows for rapid assessment and treatment. Intravenous thrombolysis (IVT) with recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) has proven benefit up to 4.5h from symptoms onset,⁴ but its benefit reduces over time. The statement “time is brain” is a consensus, and every minute without reperfusion results in the death of 1.9 million neurons.⁵ The number needed to treat (NNT) for minimal or no disability is as low as 4.5 in the first 90 minutes of symptoms but increases to 14.1 if the treatment is given between 180-270 minutes.⁶

Therefore, efforts have been made worldwide by staff in the stroke centers to start the treatment as fast as possible. Several studies have been trying to identify the reasons for treatment delay and to create strategies to reduce the time between arrival at the emergency department (ED) until the start of IVT (door-to-needle time – DNT).⁷⁻¹⁰ It is well demonstrated that the DNT can be much lower than the <60 minutes goal and currently there is a recommendation that at least 50% of treatments must be performed in less than 45 minutes.¹¹

The Brazilian Stroke Line of Care was instituted by the Ministerial Ordinance no. 665¹² in 2012, as a part of the Urgency and Emergency Care Network, which proposed a redefinition of strategies and the organization and training for stroke treatment. A maximum DNT of 60 minutes was set by the ordinance,¹² the same benchmark recommended by international guidelines.¹¹

In-hospital treatment delay may occur during any of the stages of the acute stroke treatment, including but not restricted to the patient triage, medical evaluation, neuroimaging, blood sample collection and analysis, consent obtaining, treatment of high blood pressure and decision-making process.^{8,13,14}

The implementation of protocols with a well-trained staff and the division of duties in each of the stages may reduce the treatment delay. The monitoring of treatment times subsidizes the identification of the reasons for delay and allows for the service structuration to achieve better patient outcomes.^{15,16}

The aim of this study was to assess the reasons for delay in each of the stages of IVT treatment in a public stroke center and, based on the results found, to propose and implement strategies to reduce the treatment times.

METHODS

The Hospital Structure

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) is a university public hospital located in southern Brazil that has a well-structured acute stroke unit (ASU) inside the ED since 2006¹⁷ and a comprehensive stroke unit (CSU) since 2012. It was the first hospital in Brazil to be licensed as a Stroke Center in 2012 by the Ministry of Health. Since 2013, after the implementation of the national stroke policy, the number of stroke centers increased from 2 to 16 in the region. It also included the engagement of SAMU, the well-organized public pre-hospital Emergency Medical System (EMS). As a result of the aforementioned strategies, the overall thrombolysed patients increased in the entire region, while avoiding overload of a single stroke center. Since then, the number of patients thrombolysed in this hospital is stable, between 70-80 patients per year.

The stroke center staff is formed by a trained multidisciplinary stroke team including four stroke neurologists who provide oversight and support to the neurology residents. This occurs on-site during the day and by telemedicine overnight. The neurology residents provide on-site coverage during the day and on-call coverage from 6 p.m. to 8 a.m. The stroke team is available 24 hours a day, 7 days a week, on a rotating schedule to give support for all stroke cases

since their arrival to the ED until the hospital discharge. Patients are also followed by the stroke team in the stroke outpatient clinic.

The hospital maintains a prospective data registry for all consecutive stroke patients to monitor the quality of the stroke treatment. The diagnosis of AIS was confirmed by computed tomography (CT) scan at admission. Protocols of acute stroke treatment from Brazilian Stroke Society/Brazilian Academy of Neurology^{18,19} were followed, which are in accordance to the American Stroke Association Guidelines.¹¹

Patient Workflow and Treatment Protocols

The in-hospital workflow of the stroke patient starts on the patient's arrival to the ED door. At this moment, the stopwatch is started. Patients may arrive in two different ways: approximately 75% of the patients are brought by the EMS (SAMU) and the remainder arrive by their own means (family vehicle, taxi or even bus). SAMU is trained for prehospital stroke treatment and works in a network that allocates AIS patients among the 3 public stroke centers of Porto Alegre city since 2008, and since 2013 among the 16 stroke centers licensed by the Ministry of Health.

SAMU gives prenotification to the destination hospital that a candidate to IVT is being transported. The patient is received by the triage nurse, who conducts immediately the SAMU team to the ASU in the ED. The administrative receptionist opens a patient's file to allow access to the patient medical records and, until this process is finished (which takes up to 10 minutes), no exam can be ordered.

When the patients arrive by their own means, they wait for the triage and risk classification with other patients. Once a possible AIS is identified by the triage nurse, the patient is transported promptly to the ASU.

At the ASU, nurse and physician start simultaneously the patient's assessment and call the neurologist by phone. Blood pressure and capillary blood glucose are measured, and two venous accesses are punctured. Since 2018, all the material and medication needed to assess and treat AIS patients (including blood sample tubes, blood pressure lowering agents and rtPA) are in a Stroke Box that is stored at the ASU.

All neurologists and residents are certified in the use of the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS). Patients with acute stroke are examined by neurology residents in the ED, where the severity of neurological deficit at admission is assessed using the NIHSS. The patient is monitored and, together with the Stroke Box, is taken to the neuroimaging acquisition room, which is about 225 meters and 4min 15 seconds from the ED. The elevator is still used in this route, since the imaging sector is on the second floor. Whenever the stroke neurologist is at the hospital, the cases are discussed with the residents in person and the images are assessed in a PACS workstation. Otherwise, all the relevant clinical information and DICOM images are shared in real time with the whole stroke team via a smartphone App (Join[®] App, Allm Inc. Tokyo, Japan), locally validated to be used as telemedicine device for stroke treatment assessment.²⁰

After the neuroimaging acquisition, the patient returns to the ASU, the stroke neurologist reviews the clinical and imaging data in Join[®] App, deciding on thrombolysis or conservative treatment.

The times for the treatment were collected from the medical records (time of arrival in the ED, time of risk classification -time of triage-, time of neurologist call, time of the neurologist arrival, time of the bolus of tPA -registered by the nurse in the ED or in the smartphone App when occur in the CT scan table. The time of CT scan is collected in the first image. Reasons for treatment delay were collected from the medical records, from the stroke databank and from the Join[®] App.

Barriers identified prior to this study

Some factors that may possibly delay the patient's treatment were identified beforehand: 1. The neurology resident is on call from 6 p.m. to 8 a.m. and need to go to the hospital to assess the patient; 2. The time lost to open the patient's file delays the performance of laboratory exams and neuroimaging; 3. The blood sample collection is delayed whenever the lab collector is not available, and results in delay of the neuroimaging acquisition; 4. The distance between the ED and the radiology delays the neuroimaging acquisition, and the transport back to the ED delays start of IVT, when applicable; 5. The acquisition of CT

angiography before transporting the patient back to the ED and the acquisition of brain Magnetic Resonance Imaging (MRI) for patients with unknown onset of symptoms also delay the treatment initiation – the MRI is not always available, and even the rapid protocol takes longer than the CT scan.⁶ The carrier to take the patient to the radiology was not always available – however, this issue was solved in 2017 with the decision that the nursing staff and the emergency physician (or the neurologist) are allowed to take the patient to radiology, without having to wait for the carrier.

Study Design

We conducted a prospective study at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) over a 2-year period (January 2019 to December 2020). All AIS consecutive patients that arrived in the ED and received IVT were included in the study. Patients that had a stroke inside the hospital and patients that received thrombectomy without IVT were excluded.

The primary objective was to identify the specific factors associated with in-hospital treatment delay, through the prospective monitoring of all treatment times from the patient's arrival in the ED until the start of treatment with IVT. Table 1 shows the maximum expected times for each stage. Times above these targets were considered reasons for delay.

Medians of the DNT according to the patient's clinical variables, means of transportation to the hospital and in-hospital procedures were analyzed. We compared patients with DNT \leq 60 minutes with those above 60 minutes.

Changes in the stroke protocol to improve treatment times during the study and the repercussion of the COVID-19 pandemic in the acute care were also described.

Table 1. Stroke care measurements and maximum expected times

Times	Maximum expected time
Door-to-triage time	5 minutes
Triage-to-neurologist call (time from triage to the	15 minutes

emergency physician call to the neurologist)	
Neurologist call-to-neurologist evaluation	15 minutes
Door-to-CT	20 minutes
CT-to-Needle Time	20 minutes
Door-to-Needle Time (DNT)	60 minutes

STATISTICAL ANALYSIS

Categorical variables were presented as proportions and comparisons were made using χ^2 or Fisher exact tests. The continuous variables were shown as median and interquartile range (IQR) 25-75% and Mann-Whitney U test was used for comparisons. Comparisons were made according to DTN (≤ 60 minutes vs. > 60 minutes). A p-value below 0.05 was considered significant. In addition, multiple logistic regression analysis was performed to evaluate the independent factors in the stroke treatment related to the DNT delay. In this study we included in the regression model variables based on results from other studies and on clinical observation and variables that had $p < 0.10$ in univariate tests. All Data were analyzed using SPSS for Windows, version 20 (SPSS Inc, Chicago, IL).

Informed consent was obtained from every patient or a family member. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

RESULTS

Between January 2019 and December 2020, 1739 patients with suspected AIS were evaluated at the ED. A total of 567 AIS were confirmed in 2019 and 753 in 2020, with 143 patients received IVT (82 in 2019 and 61 in 2020). The median age was 69 (range 29 to 99), 49% were men and 69% arrived by SAMU. The median Door-to-CT time was 25 (IQR 18-33) minutes and the DNT was 73 (IQR 56-93) minutes.

The Table 2 shows the median DNT according to the baseline patients characteristics. Patients arriving with unknown onset of symptoms had a DNT time increased by 26 minutes (without statistical significance). Patients that performed MRI at admission had a higher median DTN time compared to CT

scan at admission (96 minutes [IQR 85-113] vs. 70 minutes [55-92], $p=0.61$). Patients with previous stroke presented higher median DNT (84 [IQR 64-110] vs. 69 [56-87], $p=0.05$) and patients arriving by the EMS had a lower DNT (70 [IQR 57-87] vs. 80 [55-111], $p=0.012$) (Figure 1). A lower DNT occurred in patients that received IVT bolus on CT scan table (Table 2, Figure 2), a protocol implemented during the study period: the median time was 74 minutes [IQR 62-94] for patients treated in the ASU compared to 52 [IQR 39-71] in patients treated on CT scan table ($p<0.0001$).

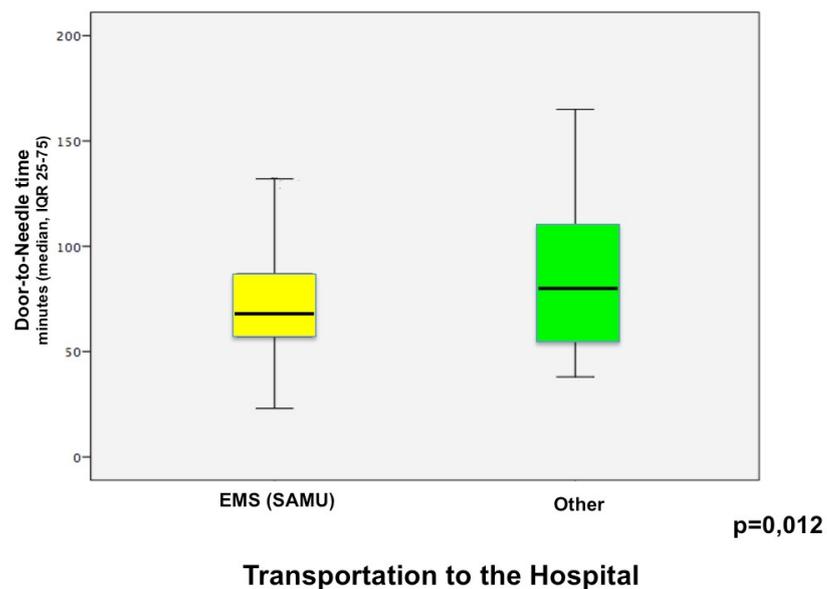


Figure1. Median times (IQR 25-75) according to the type of transportation to the hospital.

Table 2. Median Door-to-Needle Time according to the baseline characteristics

EMS = Emergency Medical Service

	No (%)	Median DNT [IQR]	Min-Max	p
Age ≥70				0.29
No	72 (50)	74 [60-94]	31-165	
Yes	71 (50)	69 [52-92]	23-145	
Male Sex				0.61
No	73 (51)	69 [56-93]	23-145	
Yes	70 (49)	74 [59-93]	31-165	
Baseline NIHSS ≥15				0.09
No	106 (74)	69 [55-90]	23-165	
Yes	37 (26)	81 [62-105]	31-140	
Mechanical Thrombectomy				0.89
No	132 (92)	72 [55-83]	23-165	
Yes	11 (8)	73 [63-87]	43-114	
Hypertension				0.59
No	26 (18)	70 [50-93]	33-165	
Yes	117 (82)	73 [59-93]	23-158	
Diabetes				0.15
No	97 (68)	73 [61-93]	31-165	
Yes	46 (32)	68 [49-94]	23-158	
Ischemic heart disease				0.61
No	120 (86)	72 [56-93]	23-165	
Yes	20 (14)	71 [54-91]	38-107	
Atrial Fibrillation				0.10
No	111 (78)	68 [54-91]	23-165	
Yes	31 (22)	78 [67-98]	31-128	
Previous Stroke				0.05
No	107 (75)	69 [56-87]	31-165	
Yes	35 (25)	84 [64-110]	23-158	
Magnetic Resonance in acute stroke				0.61
No	134 (94)	70 [55-92]	23-165	
Yes	9 (6)	96 [85-113]	56-134	
Time of arrival				0.45
7:00am to 6:59pm	92 (64)	69.5 [53-93]	23-165	
7:00pm to 10:59pm	38 (27)	73 [64-91]	31-132	
11:00pm to 6:59am	13 (9)	80 [62-109]	48-158	
Arrival by EMS				0.01
No EMS	45 (32)	80 [55-111]	38-165	
EMS (SAMU)	98 (68)	70 [57-87]	23-140	
Local of thrombolysis				<0.0001
At Acute Stroke Unit (ED)	119 (83)	74 [62-94]	37-163	
At CT scan room	24 (17)	52 [39-71]	23-108	

MRI = Magnetic Resonance Imaging

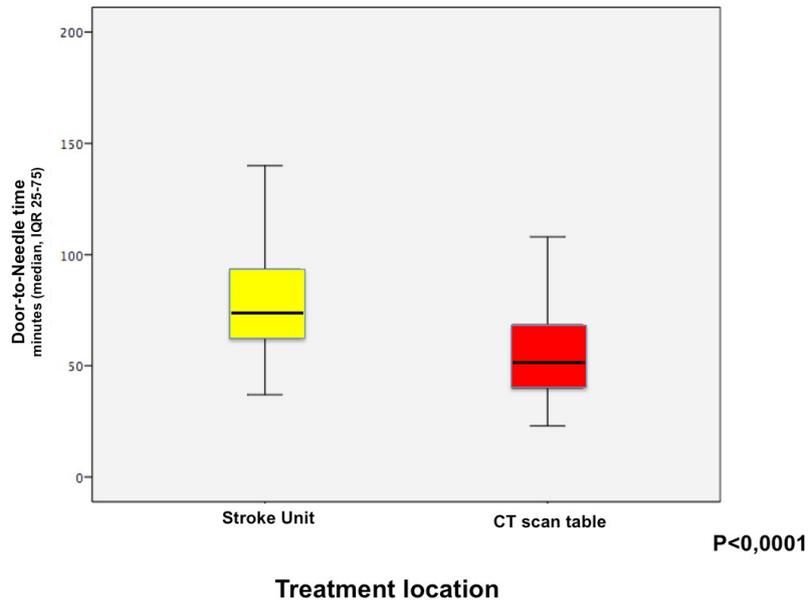


Figure 2. Median times (IQR 25-75) according to the local of thrombolysis

Table 3 shows in the univariate analysis the proportion of patients with DNT ≤ 60 minutes according to the baseline characteristics. Patients with diabetes were more likely treated in ≤ 60 minutes (46 vs. 26%), patients with AF were treated later (9% ≤ 60 minutes vs. 28% > 60 minutes, $p=0.01$) and patients treated in the CT scan table had higher chance to receive IVT in ≤ 60 minutes when compared to patients treated in the ED (67% vs. 24%, $p=0.0001$). Only 9 out of 143 thrombolysed patients were assessed through brain MRI at admission, and only 1 was treated in ≤ 60 minutes. Of all the 44 patients treated in ≤ 60 minutes, 66% arrived by EMS and 34% by other means. There was no difference in the proportion of patients treated with DNT ≤ 60 minutes between patients who arrived between 0 to 60, 61 to 120, 121 to 180 or > 180 minutes from symptoms onset (33%, 26%, 36% and 35% respectively, $p = 0.68$).

The majority of patients had more than 1 reason for treatment delay, as depicted in Table 4 (more than 1 reason per patient is allowed). The most frequent reason was the delay to start IVT after CT scan - in 90% of the patients the CT-to-Needle was > 20 minutes. The second most frequent reason was to go back to the emergency room to treat the patient (77%) and the third reason was the delay to start the CT scan (65%), followed by performing CT angiography before IVT (46%). Only 8% of patients had no delay in IVT, considering the benchmarks exposed in Table 1. Table 5 shows the main

reasons for delay in each patient, defined as the major cause of delay. The main reason was delay in the door-to-CT time (22%), followed by delay to start IVT after CT scan (19%) and delay to decrease the blood pressure (11%).

In the multivariate analysis to evaluate independent factors for treatment delay, including age, gender, baseline NIHSS score, AF, arrival by EMS, use of MRI in the initial evaluation and treatment in the ED, only AF (OR, 6.8; 95% CI, 1.8 to 26.2) and thrombolysis in the ED (OR, 8.9; 95% CI, 2.9 to 27.5) were independent factors for treatment delay.

Table 3. Proportion of patients with DNT ≤60 minutes according to the baseline characteristics

	No	DNT> 60 minutes 99 (69%)	DNT ≤60 minutes 44 (31%)	p
Age≥70	71	47 (48%)	24 (55%)	0.44
Male Sex	70	50 (51%)	20 (46%)	0.58
Baseline NIHSS ≥15	37	29 (29%)	8 (18%)	0.16
Mechanical Thrombectomy	11	10 (10%)	1 (2%)	0.17
Risk factors				
Diabetes	46	26 (26)	20 (46)	0.02
Ischemic heart disease	20	13 (14)	7 (16)	0.71
Atrial Fibrillation	31	27 (28)	4 (9)	0.01
Previous stroke	35	27 (28)	8 (18)	0.23
Time of arrival				
7:00am to 6:59pm	92	58 (60)	34 (77)	0.09
7:00pm to 10:59pm	38	31 (31)	7 (16)	
11:00pm to 6:59am	13	10 (10)	3 (7)	
Arrival by EMS	98	69 (70)	29 (66)	0.65
MRI in acute phase	9	8 (8)	1 (2)	0.28
Thrombolysis on CT scan	24	28 (24)	16 (67)	<0.0001

EMS = Emergency Medical Service
MRI = Magnetic Resonance Imaging

Table 4. All reasons for the Door-To-Needle Time delay*

Reasons for the DNT delay	Benchmark	N (%)
Delay to start the treatment (CT-to-Treatment delay)	20 min	129 (90)
Thrombolysis in the emergency room	60 min	91 (77)
Delay to start CT scan (Door-to-CT)	20 min	93 (65)
Perform CTA	-	66 (46)
Delay in triage	5 min	45 (32)
Delay to reduce Blood Pressure	-	27 (19)
Lack of information (patient alone)	-	27 (19)
Delay in the neurology evaluation	15 min	27 (19)
Delay in the Emergency physician evaluation	15 min	21 (15)
Unstable patient	-	12 (8)
Perform MR for thrombolysis selection	-	10 (7)
Delay in laboratory (anticoagulated patients)	30 min	7 (5)
Delay in the Consent	-	9 (8)
Delay to upload the image to the App	-	5 (4)
Wrong diagnosis in triage	-	5 (4)
Difficult Venous access	-	5 (4)
Delay to collect blood exams	-	5 (4)
Delay in triage COVID	5 min	2 (1)
Any delay	-	12 (8)

*Each patient can have more than 1 reason for delay

Table 5. Main reason for each patient Door-To-Needle Time delay*

Reasons for the DNT delay	N (%)
Delay in the CT scan	31 (22)
Delay to start the treatment (CT-to-Treatment delay)	27 (19)
Delay to reduce Blood Pressure	15 (11)
Delay in the Emergency physician	11 (8)
Unstable patient	12 (8)
Perform MR for thrombolysis selection	10 (7)
Delay in laboratory (anticoagulated patients)	7 (5)
Perform CTA	6 (4)
Wrong diagnosis in triage	3 (2)

Delay in triage	3 (2)
Difficult venous access	3 (2)
Delay in the Consent Form	2 (1)
Delay in upload image in the App	1 (<1)
No delay	12 (8)

*1 main reason per patient

Actions implemented to decrease the DNT

Specific actions shown in Table 6 were implemented to decrease the DNT, in addition to actions that occur every year as stroke campaigns to aware the population, pre-hospital, emergency staff, neurologists and radiology team trainings. The main action was to start IVT bolus in the CT scan table.

Figure 3 shows the times in each stage of the treatment in 2019 and in 2020. The Door-to-CT scan ≤ 25 minutes was not different from 2019 compared to 2020 (50% vs. 54%, $p=0.63$). The time from CT-to-Needle decreased from 49 to 39 minutes ($p=0.02$), and the DNT decreased from 78 to 66 minutes ($p= 0.02$), respectively. The proportion of patients with DNT ≤ 60 minutes increased significantly (21% in 2019 compared to 44.3% in 2020).

Table 6. Actions implemented to decrease the DNT during 2019-2020

Action	Date	Result
Collection of blood tests by nursing staff when the first abocath is punctured	January 2019	Decreased the delay to the blood sample collection
Urgent Registry of patient at the emergency arrival	June 2019	Decreased the delay to request the exams
Training of the neurology residents to prepare the rtPA in the radiology service	September 2019	The residents started to initiate the thrombolytic treatment in the CT scan table
Training of the neurology residents to a faster blood pressure control	September 2019	Faster BP control
Pack of urgent exams in the	December 2019	Faster transfer the CT scan

electronic system (including CT, CTA and laboratory exams)

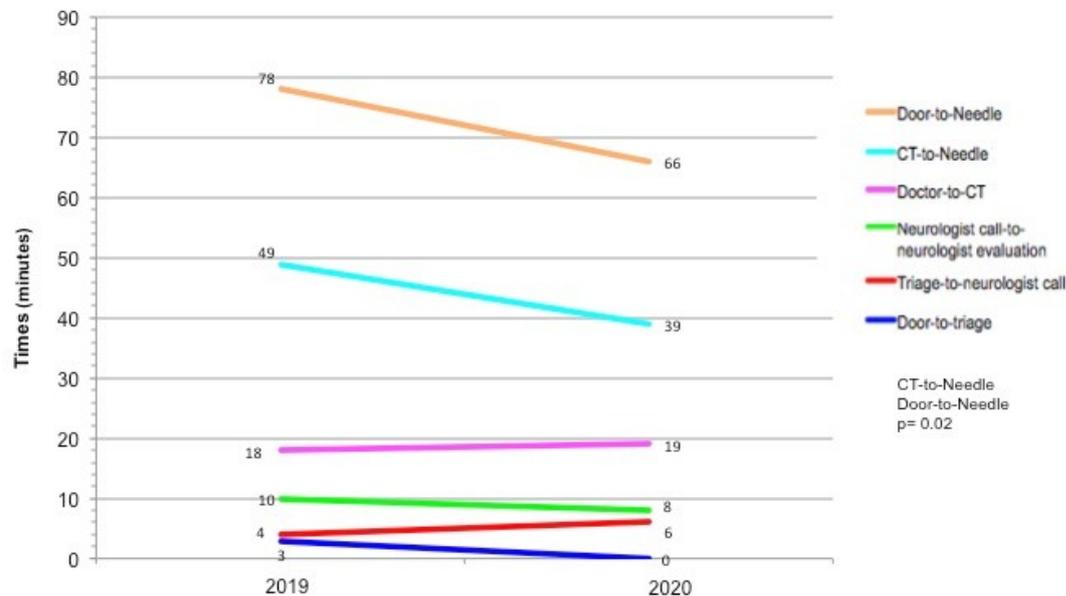


Figure 3. Median time for different quality indicators in acute ischemic stroke care, 2019 and 2020

Effects of the COVID-19 pandemic

The COVID-19 pandemic was an atypical situation that impacted stroke care in 2020. The proportion of patients arriving from SAMU decreased from 74% in 2019 to 61% in 2020 (p=0.08).

Breaking expectation, the DNT was lower after the start of the pandemic (75 minutes before vs. 63 minutes after, p=0.018) maintaining the decrease trend that had been happening since the actions were implemented.

In January, 83 patients arrived with acute stroke, 66 in February, 80 in March and 44 in April (an approximate 50% reduction in the first month after the pandemic reached Brazil). Since then, the numbers recovered, finishing the year with more than 1000 suspected stroke patients being assessed. More patients arrived out of the 4.5 hours window for IVT (35% from January to March and 20% from April do December 2020). The eligibility for IVT (ratio patients treated with IVT / all AIS) decreased from 14.5% in 2019 to 8.8% in

2020. Patients with AIS treated with IVT after the pandemic were younger (65yo [IQR 59-68] in 2020 vs. 71yo [67-73] in 2019, p=0.011).

DISCUSSION

The detection of treatment delay reasons and the implementation of actions to reduce treatment times are essential to improve the patients' functional outcomes,⁶ reducing stroke disability and mortality even in the most severe cases of large vessel occlusions.²¹ The study demonstrated the main reasons for the acute stroke treatment delay in a public university hospital, that is a high-volume stroke center. Despite many years of experience, frequent staff education and training, continuous monitoring of data and review of service times, this study evidenced that there are still barriers to overcome, aiming to reduce treatment times and improve quality.

In general, the median door-to-CT time was 25 minutes, which is still within the international benchmark.¹¹ A door-to-CT time of >20 minutes is considered above our institutional goal to improve treatment times. The median DNT was 73 minutes, despite constant efforts to reduce this time. Although the recommended time of ≤60 minutes is a challenge in most centers, several studies have shown that median DNT of 20-35 minutes are possible.^{8,10,14, 22,23}

The need to perform brain MRI in AIS of unknown symptoms onset delays treatment by 25 minutes. Although without statistically significant difference, probably due to the small number of cases, only 1 of the 9 patients selected by MRI was treated in less than 60 minutes.²⁴ Without this scan, however, these patients would not have received reperfusion therapy. MRI visualizes the ischemic area better in the acute phase²⁵, but is less available, requires more time to perform and, in the case of this public hospital, the radiology technician works on-call in the nights, which delays even more the treatment. For these reasons, as brain CT scan is still the gold standard scan for acute stroke assessment worldwide, it is the first option at HCPA.

Patients with previous history of stroke had a 15-minute increase in DNT, possibly due to uncertainties about treating a patient with previous functional impairment. Approximately 69% of the patients arrived by SAMU. As previously

demonstrated in the literature, patients arriving by EMS have a greater chance of receiving IVT and have a lower DNT.^{8,10,13,14} Patients arrived by SAMU had an almost 2-fold the chance to receive IVT in ≤ 60 minutes (66% arrived by SAMU vs. 34% from other transportation).

Factors previously identified in the hospital were barriers that difficult rapid treatment, but several of them were modified during this study. A critical factor was the distance between the ED and the radiology and, in addition, the waiting time for the elevator to arrive, because the CT scan is settled on the second floor. Part of this problem was reduced by IVT bolus on the CT scan table, which was frequently performed along this study. Patients who received treatment at CT scan table had a median DNT of 52 [IQR 39-71], which is 22 minutes lower than patients who returned to start IVT in the ASU. Of the patients treated on CT scan table, 67% had a DNT ≤ 60 minutes compared to 24% of those treated at ED. Other studies demonstrate that the IVT bolus on CT scan table is one of the most important factors for reducing the time until treatment.^{8,10,13,14}

Diabetic patients received IVT in less than 60 minutes more often than non-diabetics. Patients with AF received IVT later. Some studies show that patients with higher NIHSS tends to have a shorter DNT.²⁶ In our study, patients with NIHSS ≥ 15 had a tendency to have a higher median DNT (81 vs. 69) but without statistical significance ($p = 0.095$). In the multivariate analysis, the independent factors for treatment delay were previous AF (OR 7.0) and IVT in the ED (OR 9.0). Previous AF patients have frequently more severe strokes, need to be assessed for use of anticoagulants and some of them need to wait for the INR result in case of vitamin K antagonist use. About the IVT in the ED, probably, the time to get the patient off the CT scan room, return to the ED and place the patient in the stroke unit bed is an important delay factor, again, reduced by treating patients on the CT scan table.

In the evaluation of all stages of the protocol until starting IVT, the most frequent delay treatment factor (considering that each patient could have more than one reason for delay) was the time between CT scan and the treatment initiation. Several factors can be associated with treatment delay after CT scan without contrast: need to perform CT angiography^{27,28}, delay in lowering blood pressure²⁷, difficult cases and decision-making delay, lack of information about

the patient and need to wait for a family member and, delay waiting for INR results in anticoagulated patients. About 90% of patients had a CT-to-Treatment > 20 minutes. The second most frequent reason was IVT in the ED, followed by the delay to perform the CT scan and the request for CT angiography. Removing the treatment site as a treatment delay cause, since the treatment on the CT scan table was implemented during the study, if we consider the single most important reason for the delay in treatment in each patient, it was (1) the delay to perform the CT scan in 22% of cases, followed by (2) delay in starting treatment after CT scan because of decision-making delay in 19%, and (3) delay in reducing blood pressure in 11% (Table 5). All of these reasons were described as causes of treatment delay in the international literature.^{8,10,13,14,22,23, 26-28}

Only 8% of patients did not experience delay in any of the stages, demonstrating that there are still many opportunities to reduce treatment times. Several actions implemented during the study period certainly contributed to the reduction of the DNT between the evaluated period, from 78 to 66 minutes, with a reduction of the CT-To-Needle time from 49 to 39 minutes. The main factor to decrease the DNT was to perform the IVT bolus on CT scan table, especially in the patients who started doing the bolus on the CT scan table before the CT angiography acquisition. Despite the Door-to CT being the main isolated cause of delay, the median time was 25 minutes and was sustained between 2019 and 2020.

Despite all attempts to decrease the times for stroke care, some centers with enormous success leading to medians of DNT between 20-30 minutes, in most centers it is still difficult to reach the DNT \leq 60 minutes. The quality program of the American Stroke Association (Get with the Guidelines) demonstrates that the program helps to progressively decrease these times but are still not ideal, with the majority of American hospitals presenting the median DNT > 60 minutes.²⁹

The pandemic, as in other parts of the world, brought an initial drop in the number of stroke patients who came to the hospital. Also, a significant drop in eligibility for thrombolysis and the number of patients treated occurred (reduction from 35% of patients arriving within 4.5 hours before the pandemic to 20% after). The initial decrease in cases was followed by an increase in the

number of stroke patients, mainly younger patients. The DNT followed the decrease that it had been showing since the new measures were implemented.

CONCLUSIONS

Continuous education and staff training help to reduce IVT times for stroke patients. Monitoring data allows to identify the main reasons for treatment delay to plan specific actions. In this study, the main reason for treatment delay was the delay in performing CT scan, followed by the decision-making process delay. The implementation of the IVT bolus on the CT scan table was the main factor in reducing DNT.

New measures to be soon implemented will help to reduce even more the treatment times: CT scan in the ED and the use of point of care for anticoagulated patients.

REFERENCES

1. DATASUS Sistemas de Informação sobre Mortalidade (SIM). Ministério da Saúde. <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&id=6937&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10>. [Acesso em: 15 de dezembro, 2020].
2. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019; 18: 439–458.
3. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995;333:1581-1587.
4. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *New England Journal Of Medicine*, [s.l.], v. 359, n. 13, p.1317-1329, 25 set. 2008.
5. Saver JL. Time Is Brain—Quantified. *Stroke.* 2006; 37(1): 263–266.
6. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010;375:1695–1703.

7. Puolakka T, Väyrynen T, Häppölä O, Soenne L, Kuisma M, Lindsberg PJ. Sequential analysis of pretreatment delays in stroke thrombolysis. *Acad Emerg Med*. 2010 Sep. 17(9):965-9.
8. Meretoja A, Strbian D, Mustanoja S, Tatlisumak T, Lindsberg PJ, Kaste M. Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis. *Neurology*. 2012 Jul 24;79(4):306-13.
9. Ford AL, Williams JA, Spencer M, McCammon C, Khoury N, Sampson TR, et al. Reducing door-to-needle times using Toyota's lean manufacturing principles and value stream analysis. *Stroke*. 2012 Dec. 43(12):3395-8.
10. Wu TY, Coleman E, Wright SL, Mason DF, Reimers J, Duncan R, et al. Helsinki stroke model is transferrable with "Real world" resources and reduced stroke thrombolysis delay to 34 min in Christchurch. *Frontiers in Neurology*. 2018, 9 (290): 1-8.
11. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association /American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50:e344–e418
12. Ministério da Saúde. Portaria 665. Acidente Vascular Cerebral [Internet]. Brasília; 2012. Acessado em 15 de janeiro de 2021. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/PRT0665_12_04_2012.html
13. Sattin JA, Olson SE, Liu L, et al. An expedited code stroke protocol is feasible and safe. *Stroke* 2006; 37:2935.
14. Meretoja A, Weir L, Ugalde M, et al. Helsinki model cut stroke thrombolysis delays to 25 minutes in Melbourne in only 4 months. *Neurology* 2013; 81:1071.
15. Lindsay P, Furie KL, Davis SM, Donnan GA, Norrving B. World Stroke Organization global stroke services guidelines and action plan. *Int J Stroke*. 2014 Oct;9 Suppl A100:4–13.
16. Adeoye O, Nyström KV, Yavagal DR, Luciano J, Nogueira RG, Zorowitz RD, et al. Recommendations for the Establishment of Stroke Systems of Care: A 2019 Update. A Policy Statement From the American Stroke Association. *Stroke*, 2019; 50 (7): e187-e210.
17. Nasi LA, Ferreira-Da-Silva AL, Martins SC, Furtado MV, Almeida AG, Brondani R, et al. Implementation of a dedicated cardiovascular and

- stroke unit in a crowded emergency department of a tertiary public hospital in Brazil: effect on mortality rates. *Acad Emerg Med*. 2014;21:40–46.
18. Martins SCO, de Freitas GR, Pontes-Neto, OM, et al. Guidelines for acute ischemic stroke treatment: part II: stroke treatment. *Arq Neuropsiquiatria* 2012, 70 (11): 885-893.
19. Pontes-Neto OM, Cougo P, Martins SCO, et al. Brazilian guidelines for endovascular treatment of patients with acute ischemic stroke. *Arq Neuropsiquiatr* 2017;75(1): 50-56.
20. Martins SCO, Weiss G, Almeida AG, Brondani R, Carbonera LA, Souza AC, et al. Validation of a smartphone application in the evaluation and treatment of acute stroke in a comprehensive stroke center. *Stroke*, V. 51, P. 240-246, 2020.
21. Goyal M, Almekhlafi M, Dippel DW, Campbell BCV, Muir K, Demchuk AM, et al; HERMES Collaborators. Rapid Alteplase Administration Improves Functional Outcomes in Patients With Stroke due to Large Vessel Occlusions. *Stroke*. 2019 Mar;50(3):645-651.
22. Iglesias-Mohedano AM, García Pastor A, Díaz Otero F, Vázquez Alen P, Martín Gómez MA, Simón Campo P, et al. A new protocol reduces median door-to-needle time to the benchmark of 30 minutes in acute stroke treatment. *Neurologia* 2018. S0213-4853(18)30119-1.
23. Van Schaik SM, Van der Veen B, Van den Berg-Vos RM, Weinstein HC, Bosboom WMJ. Achieving a door-to-needle time of 25 minutes in thrombolysis for acute ischemic stroke: a quality improvement project. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014 Nov;23(10):2900–6.
24. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med* 2018; 379:611-622.
25. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy: ASPECTS Study Group: Alberta Stroke Programme Early CT Score [published correction appears in *Lancet*. 2000;355:2170]. *Lancet*. 2000;355:1670–1674.

26. Chai E, Li C, Jiang L. Factors affecting in-hospital delay of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2019 May; 98 (19):e15422.
27. Mowla A, Doyle J, Lail NS, Rajabzadeh-Oghaz H, Deline C, Shirani P, et al. Delays in door-to-needle time for acute ischemic stroke in the emergency department: A comprehensive stroke center experience. *J Neurol Sci*. 2017 May 15;376:102–5.
28. Huang Q, Song H-Q, Ji X-M, Cheng W-Y, Feng J, Wu J, et al. Generalization of the Right Acute Stroke Prevention Strategies in Reducing in-Hospital Delays. *PLoS One*. 2016 May 6;11(5):e0154972.
29. Fonarow GC, Zhao X, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Bhatt DL, Xian Y, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm LH. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. *JAMA*. 2014;311:1632–1640.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esforços contínuos devem ser realizados para reduzir os tempos no atendimento intra-hospitalar para melhorar os desfechos dos pacientes. Importante também monitorar periodicamente para manter os tempos reduzidos.

A inclusão de um enfermeiro coordenador do protocolo de AVC na emergência (*Stroke Nurse Coordinator*), muito utilizado nos Estados Unidos e na Europa para monitorar e manter a qualidade assistencial, fez uma enorme diferença em modificações estruturais no protocolo de urgência e na manutenção das mesmas.

A educação contínua com treinamento e engajamento das equipe ajudam a reduzir os tempos e a qualificar o atendimento. Os dados de monitoramento permitem identificar os principais motivos do retardo do tratamento para o planejamento de ações específicas. Algumas ações foram implementados durante o estudo, como a trombólise na tomografia, com uma enorme redução dos atrasos, e outras serão encaminhadas após apresentação dos resultados para a direção do hospital, com foco na radiologia e na otimização dos tempos para tomada de decisão após a TC. Certamente, a TC já instalada dentro do departamento de emergência na nova área do hospital fará uma enorme diferença na redução dos tempos até o tratamento.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Coorte de pacientes com AVC atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre: monitoramento de indicadores assistenciais e de desfecho

O(A) Senhor(a) ou seu(sua) familiar, foi atendido neste hospital devido a ocorrência de um Acidente Vascular Cerebral (AVC) ou outra doença cerebrovascular (doença da circulação cerebral). O AVC é uma emergência médica que tem tratamento e quanto mais rápido e melhor o atendimento, maior a chance de ficar sem sequelas. O Hospital de Clínicas de Porto Alegre avalia continuamente os casos de atendimento de AVC para que possa progressivamente melhorar os bons resultados para os pacientes.

Por isso, gostaríamos de solicitar a sua autorização (ou do seu familiar) para coletar os dados do seu atendimento, do seu tratamento e do seu quadro neurológico. Estas informações também serão verificadas em seu prontuário hospitalar (ou do seu familiar). Após a alta hospitalar você (ou o seu familiar) pode ser contatado por telefone ou por e-mail para ver como você (ou seu familiar) está.

O(A) senhor(a), ou seu(sua) familiar, não será submetido a qualquer procedimento adicional por participar deste estudo e não sofrerá nenhum risco adicional aos normalmente presentes durante o tratamento do AVC.

Sua participação ou de seu familiar no estudo poderá não trazer benefício direto para você (ou seu familiar) mas contribuirá para o aumento do conhecimento sobre o AVC e sobre o atendimento no hospital e poderá auxiliar outros pacientes no futuro.

A sua participação, ou de ou seu(sua) familiar, é voluntária e é garantido o seu direito de não aceitar participar (ou recusar que seu familiar participe) ou de retirar sua permissão, a qualquer momento, sem nenhum prejuízo ou consequência pela sua decisão.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação no estudo e o (a) senhor (a), ou seu familiar, não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Durante a pesquisa, o(a) senhor(a) ou seu(sua) familiar, tem o direito de tirar qualquer dúvida ou pedir qualquer outro esclarecimento, bastando para isso entrar em contato com algum dos pesquisadores ou com o Comitê de Ética em Pesquisa.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, sendo assegurado o sigilo sobre sua participação.

Mais informações

Se você quiser qualquer informação adicional sobre este estudo você pode contatar o pesquisador Dra Sheila Martins no telefone 05133596356.

Informações sobre o Comitê de Ética em Pesquisa e contato:

A realização deste estudo foi autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O Comitê de Ética em Pesquisa é formado por um grupo de pessoas responsáveis por avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos e tem a missão de defender os interesses das pessoas que participam da pesquisa, garantindo seus direitos e dignidade. Qualquer dúvida a respeito deste estudo você pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, de segunda à sexta, das 8 às 17h (Rua Ramiro Barcelos 2350, segundo andar, fone 51 33597640 ou pelo email CEP@hcpa.ufrgs.br.

CONSENTIMENTO

Eu,.....

(nome)

Residente na.....

(endereço)

Telefone.....

declaro que li e entendi o termo de consentimento Livre e esclarecido referente a Coorte de pacientes com AVC atendidos no hospital de clínicas de porto alegre: monitoramento de indicadores assistenciais e de desfecho.

Declaro que fui informado(a) dos objetivos do estudo acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei

solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar (ou de que meu familiar participe) se assim o desejar.

Declaro que, após esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, concordo em participar (ou concordo que meu familiar participe) desse estudo. Ainda, recebi uma via deste TCLE.

Eu permito a estas pessoas o acesso às informações a respeito da minha doença e tratamento (ou à doença e tratamento do meu familiar) que sejam necessárias ao estudo. Eu entendo que estas informações permanecerão confidenciais. Eu tive oportunidade de perguntar e estou satisfeito com as respostas que recebi. Eu entendo que receberei uma via assinada deste documento. Eu decidi livremente participar deste estudo (ou autorizar a participação de meu familiar) e compreendi que eu (ou meu familiar) posso sair deste estudo a qualquer momento.

Eu concordo em participar da **Coorte de pacientes com AVC** (ou eu concordo com a participação de meu familiar).

Paciente:.....

Assinatura:

...

Data.....

Nome do Representante do paciente

.....

Assinatura.....

Data.....

Nome do Pesquisador que obteve o consentimento:.....

Assinatura:.....

Data.....

Nome da Testemunha:.....

Assinatura:.....

Data.....

