

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

SIMONE ROSA POLETTO GOBBATO

**ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DE MOBILIZAÇÃO PRECOCE NO AVC  
ISQUÊMICO AGUDO COMPARADO COM FISIOTERAPIA MOTORA DE  
ROTINA**

Porto Alegre  
2013

SIMONE ROSA POLETTO GOBBATO

**ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DE MOBILIZAÇÃO PRECOCE NO AVC  
ISQUÊMICO AGUDO COMPARADO COM FISIOTERAPIA MOTORA DE  
ROTINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, UFRGS, como requisito para obtenção do título de Mestre em Medicina: Ciências Médicas.

Orientadora: Dra. Márcia Lorena Fagundes Chaves

Porto Alegre

2013

### CIP - Catalogação na Publicação

Poletto Gobbato, Simone Rosa

Ensaio Clínico Randomizado de Mobilização Precoce no AVC isquêmico agudo comparado com Fisioterapia motora de rotina / Simone Rosa Poletto Gobbato. -- 2013.

94 f.

Orientadora: Márcia Lorena Fagundes Chaves.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2013.

1. Acidente Vascular Cerebral. 2. Reabilitação. 3. Fisioterapia. 4. Mobilização Precoce. I. Fagundes Chaves, Márcia Lorena, orient. II. Título.

À minha grande e eterna amiga Clarissa, que sempre acreditou muito no potencial do meu trabalho e, acima de tudo, ensinou-me a realizar a minha vocação com extrema alegria e amor. Sei que estás ao lado de Deus e feliz pela conclusão desta etapa. Esta conquista também é tua!

Saudades eternas!

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus e a sua imensa Provisão pelas oportunidades e desafios colocados em meu caminho. Sua força e Seu poder movem montanhas.

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da UFRGS, bem como ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela oportunidade e apoio na realização desta dissertação.

Aos Serviços de Neurologia e Emergência do HCPA, que promovem um alto nível de excelência acadêmica e qualificação de seus profissionais.

Agradeço à minha orientadora Prof. Dra. Márcia Lorena Fagundes Chaves, pela oportunidade e confiança em meu trabalho.

À Dra. Sheila Cristina Ouriques Martins, neurologista vascular do HCPA, pelo exemplo de profissional, pelo admirável engajamento social e educacional e pela luta diária por uma saúde pública de qualidade. Obrigada por todos os ensinamentos gerados nestes anos e por ter acreditado neste trabalho inovador, dando-me o suporte necessário desde a concepção do projeto.

Agradeço às neurologistas do HCPA, Dra. Andréa Almeida e Dra. Rosane Brondani, aos *fellows* em Neurologia do HCPA Dra. Letícia Rabello, Dra. Maria Júlia Monteiro Valença e Dr. Frederico Carvalho de Medeiros, pelas discussões de casos diárias, pela disponibilidade e ajuda na realização deste trabalho. Sem vocês, as avaliações dos pacientes não teriam sido possíveis.

Aos residentes em Neurologia do HCPA, pelo auxílio durante a fase de coleta dos dados.

Aos colegas fisioterapeutas da Emergência do HCPA, Fernanda Balzan e Fernando Vieira, pela parceria e interesse em fazer da nossa profissão uma ciência baseada em evidências científicas.

À fisioterapeuta da internação da neurologia do HCPA, Daniele Rossato, pelo apoio, disponibilidade e parceria nos atendimentos de nossos pacientes. Felizes os que passaram e passam pelas suas mãos!

À equipe de enfermagem da Emergência do HCPA, pela prontidão em ajudar e auxílio sempre que necessário.

Agradeço, com grande carinho, aos pacientes e seus familiares que participaram deste estudo, pela colaboração e dedicação. Aprendi muito com suas histórias de vida e a vontade

de seguir em frente, apesar das frequentes dificuldades impostas pela doença. A cada atendimento e conversa ao pé do leito, fez-me aprender a valorizar as pequenas coisas, a ser mais humilde e mais humana.

Aos meus amigos e amigas, pela força, incentivo e por entenderem a minha ausência em diversos momentos.

Aos meus irmãos Daniel e Vinícius, cunhadas Bárbara e Rafaela e sobrinhos amados Theo e Gabriel, que, mesmo distantes, sempre torceram muito por mim e me ajudaram a enxergar que um bom profissional se faz com muito empenho e dedicação pessoal.

Aos meus grandes mestres, professores, incentivadores e, acima de tudo, pais, Inês e Paulo, por sempre depositarem toda a confiança do mundo em mim. Por terem me apoiado a sair de Caxias do Sul aos 17 anos e vir a Porto Alegre em busca de um sonho, apesar do sofrimento que a distância os tenha causado. Obrigada pelo amor e dedicação como pais e educadores.

Ao meu marido e grande amor, Rafael, por ter plantado a semente da curiosidade da pesquisa no meu coração, tomando-o como exemplo de fisioterapeuta, professor e pesquisador a seguir. Acima de tudo, fez-me acreditar no meu potencial, até mais do que eu mesma acreditava ter. Obrigada pela compreensão, pelo apoio, pela paciência e, sobretudo, pelo amor incondicional.

“Ser otimista é ser um realista que sonha o melhor, enquanto faz todo o possível para tornar realidade tudo com que sonha.”

(Tibério López Fernández)

## RESUMO

**Introdução:** A reabilitação é um componente importante do tratamento interdisciplinar em uma Unidade de AVC, especialmente a mobilização precoce com retirada do paciente do leito. Diretrizes recomendam o início da fisioterapia motora o mais precoce possível, mas os resultados dos estudos já publicados são inconclusivos quanto ao benefício desta intervenção.

**Objetivos:** Para avaliar o benefício da mobilização precoce no AVC isquêmico foi iniciado um ensaio clínico randomizado (ECR) comparando este tratamento, iniciado dentro das primeiras 48 horas do AVC, com a fisioterapia motora de rotina do hospital. No estudo piloto, nosso objetivo foi estabelecer a exequibilidade e segurança da mobilização precoce nos pacientes com AVC isquêmico agudo atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

**Métodos:** Foram incluídos pacientes com AVC isquêmico agudo até 48 horas do início dos sintomas e alocados randomicamente em dois grupos: Grupo Tratamento (GT), que realizou o programa de mobilização precoce iniciando nas primeiras 24 a 48h após o AVC, e Grupo Controle (GC), que seguiu com as rotinas do hospital. Os desfechos primários do ensaio clínico são independência funcional (escore da Escala de Rankin modificada entre 0 e 2) e mortalidade em três meses. Os desfechos primários do estudo piloto foram tempo até a primeira mobilização, tempo total de fisioterapia motora, complicações ocorridas durante a mobilização precoce, quedas durante o período de hospitalização, complicações médicas relacionadas à imobilidade e morte em 90 dias. **Resultados:** Trinta e sete pacientes foram incluídos, sendo 18 no GT (idade média de 64 anos) e 19 no GC (idade média de 66 anos). O GT recebeu mobilização mais precoce e em maior quantidade do que o GC. A mediana do tempo entre o ictus e a primeira mobilização foi de 43h (AIQ 28-48h) comparada com 72h no GC (AIQ 61-108h;  $p=0.001$ ) e o tempo total de mobilização durante o período de hospitalização no GT foi de 135 min (AIQ 85-213 min) comparado com 0 min no GC (AIQ 0-50 min). Não houve complicações associadas à mobilização precoce dos pacientes, bem como não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à proporção de complicações, mortalidade e resultados funcionais, exceto pela tendência a melhor recuperação funcional em 90 dias no GT quando excluídos da análise os pacientes com sequelas prévias. **Conclusão:** Embora este ensaio clínico randomizado não tenha poder para comprovar a efetividade da intervenção, ele se mostrou seguro e exequível. Apesar das dificuldades encontradas, foi possível iniciar a mobilização precocemente, ainda no serviço de emergência, em qualquer grau de severidade do AVC, sem complicações. Mais estudos



randomizados controlados são necessários com maior número de indivíduos a fim de verificar o efeito da mobilização precoce em até 48h do início dos sintomas do AVC.

**PALAVRAS-CHAVE:** Acidente Vascular Cerebral. Reabilitação. Fisioterapia. Mobilização precoce.

## ABSTRACT

**Background:** The rehabilitation is an important component of the interdisciplinary treatment in a stroke unit, especially early mobilization with out of bed activities. Guidelines recommend the initiation of physical therapy as early as possible, but the results of published studies are inconclusive regarding the benefit of this intervention. **Objectives:** To evaluate the benefit of early mobilization in ischemic stroke has started a randomized clinical trial (RCT) comparing this treatment, initiated within 48h of stroke, with the motor physical therapy routine hospital. In the pilot study, our aim was to establish the feasibility and safety of early mobilization in patients with acute ischemic stroke treated at Hospital de Clinicas de Porto Alegre. **Methods:** Patients with acute ischemic stroke within 48h of symptoms onset and randomly allocated into two groups: Treatment Group (TG), which carried out the program of early mobilization beginning in the first 24 to 48h after stroke, and Control Group (CG), which followed with the routines of the hospital. The primary outcomes of the clinical trial are functional independence (modified Rankin Scale score between 0 and 2) and mortality within three months. The primary outcomes of the pilot study were time to first mobilization, total duration of physical therapy, complications during early mobilization, falls during hospitalization, medical complications related to immobility and death within 90 days. **Results:** Thirty-seven patients were included, 18 in TG (average age 64 years) and 19 in the CG (mean age 66 years). The TG received mobilization earlier and in greater quantity than the CG. The median time between the stroke and the first mobilization was 43h in the TG (IQR 28-48h) and 72h in the CG (IQR 61-108h,  $p = 0.001$ ) and the total mobilization during the period of hospitalization in TG was 135 min (IQR 85-213 min) compared with 0 min in the GC (IQR 0-50 min). There were no complications associated with early mobilization and there was no statistically significant difference between groups in the proportion of complications, mortality and functional outcomes, except for the tendency to better functional recovery at 90 days in TG when the analysis excluded patients with previous sequels. **Conclusion:** Although this randomized clinical trial has no power to prove the effectiveness of the intervention, it proved to be safe and feasible. Despite the difficulties, it was possible to start early mobilization, even in the emergency room, in any degree of severity of stroke, without complications. More randomized controlled trials are needed with larger numbers of subjects to verify the effect of early mobilization within 48h of onset of stroke symptoms. **KEYWORDS:** Stroke. Rehabilitation. Physical therapy. Early mobilization.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<i>AVERT</i>	<i>A Very Early Rehabilitation Trial</i>
<i>AKEMIS</i>	<i>Akershus Early Mobilization In Stroke</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVCH	Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico
AVCI	Acidente Vascular Cerebral Isquêmico
AIT	Ataque Isquêmico Transitório
AVD	Atividades de Vida Diária
DCV	Doenças Cerebrovasculares
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
FA	Fibrilação Atrial
g	Gramas
h	Horas
HSA	Hemorragia Subaracnóidea
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
MAV	Malformação Arteriovenosa
<i>MERCI</i>	<i>Multi Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia</i>
ml	Mililitros
mmHg	Milímetros de mercúrio
min	Minutos
<i>mRS</i>	<i>Modified Rankin Scale</i>
<i>mBI</i>	<i>Modified Barthel Index</i>
<i>NIH</i>	<i>National Institute of Health</i>
<i>NIHSS</i>	<i>National Institute of Health Stroke Scale</i>
<i>NINDS</i>	<i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pressão Arterial Média
<i>PET</i>	<i>Positron Emission Tomography</i>
PIC	Pressão Intracraniana

<i>PROACT II</i>	<i>Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism phase II</i>
<i>rt-PA</i>	<i>Recombinant Tissue Plasminogen Activator</i>
<i>SNC</i>	<i>Sistema Nervoso Central</i>
<i>SPECT</i>	<i>Single-Photon Emission Computed Tomography</i>
<i>TOAST</i>	<i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
<i>U-AVC</i>	<i>Unidade de AVC</i>
<i>VEM</i>	<i>Very Early Mobilisation</i>
<i>VERITAS</i>	<i>Very Early Rehabilitation or Intensive Telemetry After Stroke</i>

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	15
2.1 ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL .....	15
2.1.1 Conceito .....	15
2.1.2 Epidemiologia .....	15
2.1.3 Fatores de Risco .....	17
2.1.4 Tipos de AVC .....	18
2.1.4.1 AVC isquêmico .....	19
2.1.5 Penumbra isquêmica .....	20
2.1.6 Hemometabolismo Cerebral .....	21
2.2 TRATAMENTOS NO AVC ISQUÊMICO AGUDO .....	22
2.2.1 Unidades de AVC .....	23
2.2.2 Terapia Trombolítica .....	24
2.2.3 Reabilitação .....	26
2.2.3.1 Mobilização Precoce .....	27
2.3 ESCALAS DE AVALIAÇÃO .....	32
2.3.1 Escala de AVC do <i>NIH</i> .....	32
2.3.2 Escala de Rankin Modificada .....	33
2.3.3 Índice de Barthel Modificado .....	34
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	36
3.1 Objetivo geral .....	36
3.2 Objetivos específicos .....	36
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO</b> .....	37
<b>ARTIGO EM INGLÊS</b> .....	49
<b>4 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	68
<b>ANEXOS</b> .....	69

## 1 INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é a segunda causa de óbito e a principal causa de incapacidade no mundo (1-4). No Brasil, o AVC é a principal causa de morte, sendo responsável por quase 100 mil óbitos anualmente (5).

Em um estudo prospectivo realizado ao longo de quatro anos (6), cerca de 20% dos casos de AVC resultaram em óbito dentro dos primeiros 30 dias, sendo que 53% de todas as mortes foram conseqüentes a sequelas neurológicas diretas do AVC. Nos pacientes com AVC isquêmico (AVCI), 51% dos óbitos decorreram de complicações geradas pela imobilidade (como pneumonia, embolia pulmonar e tromboembolismo venoso), mais frequentes na primeira semana após o AVC. Embora a real contribuição da imobilidade para as complicações e morte seja difícil de quantificar, há evidências de que pacientes atendidos em uma unidade específica para o tratamento do AVC, que inclui a promoção da mobilização precoce, morrem menos e têm melhores resultados funcionais comparados àqueles tratados em um ambiente hospitalar comum (enfermaria geral) (7).

Uma revisão sistemática de estudos randomizados de pacientes internados em Unidade de AVC (U-AVC) (8) observou que os indivíduos tratados nestas unidades, combinando cuidados agudos e reabilitação, tendem a apresentar melhores resultados, quando comparados ao tratamento convencional em enfermaria geral. Nestas U-AVC, os pacientes também realizaram reabilitação (fisioterapia e terapia ocupacional) mais precoce e mais frequente, o que pareceu contribuir para um aumento nas chances do paciente alcançar melhores resultados.

Um estudo retrospectivo (9) sugere que os dois principais fatores associados significativamente à alta hospitalar para o domicílio dentro das primeiras seis semanas (e não para instituições de cuidado pós AVC) são o início precoce da mobilização e a estabilização da pressão arterial diastólica (PAD). A mobilização precoce, com saída do leito nas primeiras 24 horas após o AVC, também parece estar significativamente associada com melhores resultados.

Em uma revisão sistemática de reabilitação em AVC (10), há forte evidência (nível 1A) de que o AVC agudo tratado em uma U-AVC está associado à redução de morte e grau de dependência, necessidade de institucionalização e dias de internação hospitalar, assim como melhora dos resultados funcionais. Entretanto, existe incerteza sobre quais componentes desta unidade contribuem para este benefício. Diversos estudos (9,11,12) sugerem que a

mobilização precoce, que é um dos componentes da unidade de AVC e que deveria iniciar tão cedo e ser tão frequente quanto possível após estabilização do quadro clínico, estaria associada à melhora dos resultados. Porém, a evidência ainda é limitada (13,14).

Pesquisas realizadas com um pequeno número de pacientes iniciando a mobilização nas primeiras 24 a 48 horas após o início dos sintomas do AVC e analisando mortalidade, risco de complicações secundárias à mobilização e à imobilidade, melhora funcional, tempo de internação hospitalar, alta para o domicílio, tempo de retorno à marcha independente e custo-efetividade demonstram resultados inconclusivos e algumas vezes contraditórios (7,9,14-21).

Apesar das dúvidas sobre qual o melhor momento para iniciar a mobilização persistirem (14,22), a mobilização precoce tem sido recomendada em diretrizes mundiais de AVC (13,23,24).

Portanto, devido aos resultados não consensuais acerca do tema, ao pequeno número de pacientes incluídos nos estudos e ao potencial impacto da sua implementação na prática clínica, para avaliar o benefício da mobilização precoce no AVC isquêmico foi iniciado um ensaio clínico randomizado (ECR) comparando este tratamento, iniciado entre 24 e 48 horas do AVC, com a fisioterapia motora de rotina do hospital. Serão apresentados os resultados do estudo piloto, que teve o objetivo de estabelecer a exequibilidade e segurança da mobilização precoce nos pacientes com AVC isquêmico agudo atendidos em um Hospital Público Universitário no Brasil.

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL**

#### **2.1.1 Conceito**

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma síndrome clínica com início súbito de déficit cerebral focal (ou global, como na hemorragia subaracnóidea), que pode ocorrer por interrupção do suprimento sanguíneo para o encéfalo (AVC isquêmico) ou por ruptura de um vaso sanguíneo cerebral (AVC hemorrágico ou hemorragia subaracnóidea). O AVC isquêmico ocorre quando uma artéria que fornece sangue a uma determinada área cerebral torna-se parcialmente ou totalmente obstruída, causando morte neuronal por diminuição ou depleção de oxigênio e nutrientes (25,26).

Ao longo das últimas décadas, o termo AVC passou a abranger lesões causadas por distúrbios hemodinâmicos e da coagulação, mesmo na ausência de alterações arteriais e venosas detectáveis. Assim, a lesão “vascular” deve ser entendida no contexto mais amplo das complexas interações entre vaso (endotélio), elementos figurados do sangue e variáveis hemodinâmicas (27), que levarão à oclusão ou ao rompimento do leito vascular.

O conceito de AVC como uma emergência médica ainda é muito precário no Brasil, apesar das evidências indicarem ser o AVC um dos maiores problemas de saúde pública (26). Em um recente estudo transversal realizado em quatro grandes cidades brasileiras, com 814 indivíduos entrevistados, verificou-se 28 diferentes nomes para AVC, sendo os termos “derrame”, “infarto”, “trombose” e o acrônimo “AVC”, os nomes citados mais comuns (1). Somente 35% dos entrevistados reconheciam o número 192 como o telefone nacional para chamada de emergência médica e 22% não reconheciam nenhum sinal de alerta para AVC (1).

#### **2.1.2 Epidemiologia**

O AVC é o principal problema de saúde pública mundial (28), bem como a segunda causa de morte e a principal causa de incapacidade no adulto em todo o mundo (2,3). É uma das principais causas de morbimortalidade (24) e mortalidade na América Latina, com



incidência e prevalência variáveis em todo o continente, sendo que dois terços de todos os óbitos por AVC ocorrem nos países de baixa e média renda (4).

De acordo com a OMS, em 2002 ocorreram cerca de 272 mil óbitos por AVC em 27 países selecionados da América Latina (4). Nestas regiões, as taxas de incidência de AVC ajustadas por idade variaram entre 35 e 183 por 100 mil habitantes (29).

Apesar de um declínio na taxa de mortalidade ter sido descrito no Brasil (30), recentes estatísticas demonstram que o AVC é a causa mais frequente de óbitos na população adulta brasileira (4,31-33), bem como apresenta a maior taxa de mortalidade do continente Americano em ambos os sexos (34).

No Brasil, as taxas de incidência de AVC variam entre 137 e 168 por 100 mil habitantes (29). Na última estatística disponibilizada pela Organização Panamericana de Saúde, em 2010, a estimativa de óbitos por doença cerebrovascular no Brasil somaram 63,2 óbitos por 100 mil habitantes (35). Segundo dados recentes do Ministério da Saúde de 2009, somaram-se 99.262 casos de óbito por doença cerebrovascular, dentre os quais 17.127 ocorreram na Região Sul, 7.902 no Rio Grande do Sul e 1.138 em Porto Alegre (5). Espera-se que a incidência de AVC aumente na população brasileira ao longo dos anos devido ao processo natural de envelhecimento populacional (36), apesar da recente redução de 32,6% na taxa de mortalidade por AVC na faixa etária que considera esses óbitos como mais evitáveis, isto é, até os 70 anos de idade, entre 2000 e 2010. Nesta faixa etária, o índice caiu de 27,3 para 18,4 mortes para cada 100 mil habitantes, o que representa uma redução média anual de 3,2% (37).

A mortalidade nos primeiros 30 dias após o AVC isquêmico é de aproximadamente 10%, sendo principalmente relacionada à sequela neurológica (6), podendo chegar a 40% ao final do primeiro ano. Os óbitos decorrentes de complicações geradas pela imobilidade, mais frequentes na primeira semana após o AVC, representam 51%. A maior parte dos pacientes que sobrevive à fase aguda do AVC apresentam déficit neurológico que necessita de reabilitação, sendo que aproximadamente 70% não retornarão à sua atividade laboral e 30% necessitarão de auxílio para deambular (38).

Os custos do tratamento destes pacientes são elevados, conforme observado por estatísticas norte-americanas de 1994, onde os custos diretos foram estimados em 20 bilhões de dólares e os indiretos em 46 bilhões. Em 2011, foram realizadas 179.185 internações por AVC (isquêmico e hemorrágico) no Brasil, que custaram R\$ 197,9 milhões para o Sistema

Único de Saúde (SUS) (37). Entretanto, nota-se uma redução destes custos após a introdução do uso de novas estratégias terapêuticas para estes pacientes durante a fase aguda (39).

### 2.1.3 Fatores de Risco

Por definição, fator de risco é a característica de uma pessoa ou grupo de pessoas que está associada positivamente com uma doença específica ou condição (13).

Os fatores de risco para o AVC podem ser divididos (40) em:

- a) Fatores de risco não modificáveis: os principais são a idade (maior incidência em indivíduos com idade mais avançada) (41), o sexo (o sexo masculino é mais prevalente, na faixa de 1,2:1) (40), a raça (predomínio na raça negra) (42) e a presença de história familiar (43).
- b) Fatores de Risco modificáveis: destacam-se a hipertensão arterial sistêmica (alta prevalência, com aumento de risco de três a quatro vezes) (44), diabetes mellitus (pela suscetibilidade à aterosclerose das artérias coronárias, cerebrais e periféricas, aumentando duas vezes o risco entre os diabéticos), dislipidemia (relacionado à cardiopatia isquêmica), presença de doença cardiovascular prévia, obesidade (quando associado ao diabetes e dislipidemia, levando frequentemente à síndrome metabólica) (45), tabagismo (risco aumentado de duas a quatro vezes entre os fumantes), abuso de álcool, sedentarismo (níveis moderados ou elevados de atividade física conferem redução do risco em homens de meia idade ou mais idosos) (46) e uso de anticoncepcionais orais (principalmente se relacionados a eventos trombóticos prévios, tabagismo, hipertensão arterial, enxaquecas e as que contêm alto teor de estrogênio) (47).

Diversas cardiopatias emboligênicas podem estar relacionadas ao risco de AVC isquêmico, sendo a fibrilação atrial (FA) a mais importante causa cardíaca, elevando o risco de duas a sete vezes (27). A estenose carotídea assintomática (marcador de aterosclerose e doença cerebrovascular difusa, com estenose > 50%) está presente em aproximadamente 7% dos homens e em 5% das mulheres  $\geq$  65 anos (40). Outro grande fator contribuinte para um risco aumentado é a presença de manifestação isquêmica prévia (acidente isquêmico transitório ou infarto agudo do miocárdio) (40). Outras cardiopatias, tais como presença de prótese valvar mecânica, endocardite infecciosa, estenose mitral com FA e infarto agudo do miocárdio (IAM) recente (< 4 semanas) transferem alto risco de embolização. Como médio

risco, têm-se como exemplos o prolapso mitral, prótese valvar biológica, forame oval patente, *flutter* atrial, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e IAM (> 4 semanas e < 6 meses) (48).

Estudos populacionais demonstraram que a associação entre fatores de risco aumenta exponencialmente o risco de AVC (49). Os fatores de risco modificáveis e não-modificáveis correspondem a 90% (50) das causas do AVC. Porém, algumas condições neuropatológicas, tais como malformação arteriovenosa, tumor cerebral, traumas cerebral e cervical também podem levar ao AVC (25).

Embora reconhecido como um fator de risco independente de morbimortalidade em AVC, o padrão socioeconômico, medido através do nível educacional, ocupação e renda, tem sido estudado na América Latina e Caribe. Existe evidência consistente do aumento da mortalidade e incidência de AVC em grupos socioeconômicos mais baixos em diferentes populações (4,51).

#### **2.1.4 Tipos de AVC**

O AVC é definido como uma doença heterogênea com três principais tipos patológicos: AVC isquêmico (cerca de 80% na população de cor branca), hemorragia intracerebral primária (aproximadamente 15%) e hemorragia subaracnóidea (cerca de 5%) (26).

Segundo o “*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*” (NINDS) (52), a definição de Doenças Cerebrovasculares (DCV) engloba todas as desordens em que existe uma área do cérebro transitória ou permanentemente afetada por isquemia ou sangramento, e/ou onde um ou mais vasos do cérebro são primariamente afetados por processo patológico. Segundo esta classificação, as quatro principais categorias de DCV são: a) assintomática; b) disfunções cerebrais focais: ataque isquêmico transitório (AIT) e acidentes vasculares cerebrais (AVC), que são subdivididos em quatro categorias: infarto cerebral ou acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI), hemorragia cerebral ou acidente vascular cerebral hemorrágico (AVCH), hemorragia subaracnóidea (HSA) e hemorragia intracraniana por malformação arteriovenosa (MAV); c) demência vascular e d) encefalopatia hipertensiva.

Sendo o AVC isquêmico o mais representativo dos acidentes vasculares cerebrais focais, apresentando distribuição aproximada entre 67 a 81% (53) merece considerações especiais acerca da classificação, etiologia e fisiopatologia.

#### 2.1.4.1 AVC isquêmico

Os infartos cerebrais são decorrentes, basicamente, de dois processos patológicos: trombose ou embolismo. O primeiro caracteriza-se por um bloqueio em uma artéria cerebral causada por um sólido coágulo sanguíneo ou trombo que se forma dentro do sistema vascular. Já a embolia é um bloqueio causado por um fragmento de trombo (ou outro material) carregado ao cérebro através da corrente sanguínea após ser formado em um local diverso (25). O AVCI pode ser classificado de acordo com a sua apresentação clínica ou de acordo com a sua etiologia. Ela afeta o prognóstico, resultados e manejo do tratamento (48). A classificação de categorização dos subtipos de AVC isquêmico baseada principalmente na etiologia é a do *TOAST – “Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment”* (48,54), que subdivide os infartos cerebrais em cinco grupos causais: a) aterosclerose de grandes artérias; b) cardioembolismo; c) oclusão de pequenas artérias (lacunas); d) infartos por outras etiologias determinadas e e) infartos de origem indeterminada.

A classificação clínica mais utilizada é a de Bamford (55), que subdivide o AVC isquêmico em quatro subtipos, segundo a classificação do Projeto de AVC da Comunidade de Oxfordshire, baseados em critérios clínicos simples de acordo com os sinais e sintomas presentes:

- a) Infartos lacunares: indivíduos que apresentam uma síndrome lacunar clássica (síndrome motora pura, sensitiva pura, sensitivo-motora, ou hemiparesia atáxica), déficits proporcionados e sem afasia, distúrbio visuoespacial ou de campo visual.
- b) Infartos da circulação anterior total: pacientes que apresentam disfunção cerebral cortical (linguagem, desordens visuoespaciais, nível de consciência), hemianopsia e déficit motor e/ou sensitivo ipsilateral de pelo menos duas áreas da face, membro superior ou membro inferior (hemiplegia ou hemiparesia).
- c) Infartos da circulação anterior parcial: estes indivíduos apresentam apenas dois dos três componentes da tríade dos infartos da circulação anterior total, com disfunção cortical isolada ou com déficit sensitivo-motor mais restrito a apenas um membro ou face e mão.
- d) Infarto da circulação posterior: indivíduos que apresentam paralisia de par craniano (única ou múltipla) ipsilateral com déficit sensitivo e/ou motor contralateral, déficit sensitivo e/ou motor bilateral, alteração do movimento conjugado dos olhos, disfunção cerebelar sem déficit de trato longo ipsilateral (isto é, hemiparesia atáxica) ou hemianopsia isolada ou cegueira cortical.

O que define e diferencia um AVC isquêmico de um AIT é a existência dos sinais clínicos ou a presença de alterações nos exames de imagem. O conceito atual de AIT se caracteriza também por um déficit neurológico focal súbito, porém reversível, secundário a uma doença vascular isquêmica, com duração menor do que uma hora e sem evidência de lesão isquêmica nos exames de imagem. Portanto, AIT e AVC isquêmico são espectros de uma mesma doença vascular isquêmica encefálica (56).

### **2.1.5 Penumbra isquêmica**

Quando um vaso sanguíneo tem seu fluxo interrompido localmente, esta isquemia dificilmente é total. Existe perfusão residual na área de isquemia, dependente do fluxo sanguíneo cerebral proveniente de circulação colateral, desde que haja pressão de perfusão adequada (57).

O conceito de penumbra isquêmica foi formulado há 30 anos com base em estudos com modelos animais demonstrando deficiências funcionais e distúrbios eletrofisiológicos com a diminuição do fluxo sanguíneo para o cérebro abaixo dos valores definidos (o limiar para a função) e danos teciduais irreversíveis com o fornecimento de sangue ainda mais diminuído (o limite para o infarto) (58). A faixa de perfusão entre estes limiares foi denominada "penumbra" e a restituição do fluxo acima do limiar funcional é capaz de reverter os déficits sem danos permanentes. O termo "penumbra" é definido como o anel tecidual que se forma ao redor da área infartada, que tende a evoluir centrifugamente (59). Portanto, o infarto desenvolve-se a partir do centro da isquemia para as áreas de hipoperfusão menos grave. A propagação do dano tecidual irreversível é caracterizada por uma complexa cascata de distúrbios eletrofisiológicos, moleculares, metabólicos e perfusionais interconectados (58).

Estudos neurofisiológicos clínicos e experimentais evidenciaram que o fluxo sanguíneo limítrofe para a falência de atividade elétrica neuronal (silêncio elétrico) é de 16 a 17 mililitros (ml)/100 gramas (g)/minutos (min), sem ocorrência de falência do metabolismo energético (potássio intracelular normal, sem dano neuronal) (60,61), bem como demonstraram que o fluxo sanguíneo limítrofe para falência do metabolismo energético, bomba iônica e morte neuronal é de 10ml/100g/min (62,63).

O tempo necessário para que a área de penumbra se transforme em área de infarto, caso o fluxo normal não seja restabelecido, situa-se em torno de duas a três horas (h), conforme demonstrado através de estudos com macacos (59) e posteriormente confirmado

através de exames de imagem não invasivos de fluxo sanguíneo regional e metabolismo (através da tomografia computadorizada por emissão de fóton único – *SPECT - Single-Photon Emission Computed Tomography* - e da tomografia por emissão de pósitrons – *PET - Positron Emission Tomography*). Contudo, apesar das modificações teciduais limítrofes, a penumbra isquêmica é um tecido metabolicamente estável com potencial para recuperação completa (64). Na maior parte dos casos, a área de penumbra está presente somente durante as primeiras três a 16 horas após o AVC (65-67). No entanto, após três horas, mais de 50% da área de penumbra progride para isquemia, e entre seis a oito horas, na maioria dos pacientes, quase toda a penumbra desaparece e é convertida em dano tecidual irreversivelmente infartado (64). Em alguns casos, a penumbra pode ser demonstrada por período mais longos, podendo durar até 48 horas (64,68).

### **2.1.6 Hemometabolismo Cerebral**

As respostas regulatórias dos vasos e do fluxo sanguíneos cerebral podem ser mais bem entendidas como tentativas de manter constante e adequado suprimento de oxigênio e glicose, e de remover gás carbônico e outros metabólitos ácidos de regiões funcionalmente ativas do cérebro. Os mecanismos vasculares intrínsecos do cérebro são responsáveis pelas respostas regulatórias, isto é, o cérebro é capaz de autorregulação do fluxo sanguíneo. A autorregulação metabólica pode ser definida como a capacidade de um órgão de regular seu suprimento sanguíneo de acordo com a sua necessidade, ou melhor, a tendência intrínseca de um órgão, através de seus vasos, de manter um fluxo sanguíneo constante apesar das mudanças na pressão de perfusão arterial (57). A regulação do fluxo sanguíneo cerebral também pode ser controlada por fatores extrínsecos, como o sistema nervoso autônomo, que inervam ricamente os vasos superficiais (69).

O fluxo sanguíneo cerebral depende da viscosidade sanguínea, sendo o valor normal do fluxo de aproximadamente 750 ml/min e corresponde cerca de 15 a 20% do débito cardíaco, devido à intensa atividade metabólica do Sistema Nervoso Central (SNC). Já a pressão de perfusão cerebral, definida como o gradiente entre a pressão arterial média (PAM) e a pressão intracraniana (PIC), tem o seu valor normal acima de 70 mmHg (70). A vasorregulação cerebral é prejudicada após um mecanismo hipóxico-isquêmico, como é o caso do AVCI agudo, e a perfusão cerebral desta região depende da pressão sanguínea sistêmica devido à deficitária autorregulação cerebrovascular (71).

Se a isquemia for suficientemente severa para afetar a vasorregulação cerebral, a pressão de perfusão no tecido isquêmico é menor na posição ortostática do que na posição deitada (cabeceira a 0 grau), a menos que a pressão sanguínea sistêmica seja aumentada (72). A velocidade do fluxo cerebral pode estar sensivelmente diminuída em pacientes pós AVC com recanalização arterial incompleta ou quadros mais severos quando as elevações da cabeceira do leito usualmente praticadas são comparadas (30 graus, 15 graus e 0 grau), demonstrando maior sensibilidade às variações ortostáticas (73,74). A velocidade do fluxo cerebral, dependente da pressão sanguínea, ainda pode estar diminuída dois meses após o ictus, mesmo em indivíduos com AVC menor (leve) e com bons resultados funcionais (71).

Há uma hipótese, ainda sem comprovação científica, de que a diminuição da pressão de perfusão cerebral dentro da zona de penumbra contribua para a extensão da área isquêmica (75). Contudo, nenhum estudo acerca da alteração da vasorregulação, velocidade do fluxo cerebral e pressão de perfusão cerebral em pacientes com AVC obteve como desfecho resultados funcionais.

## 2.2 TRATAMENTOS NO AVC ISQUÊMICO AGUDO

O cuidado no AVC agudo é caracterizado por um foco na avaliação rápida e completa e tratamento precoce (13). Existe forte evidência de que o cuidado agudo no AVC está associado à redução do número de óbitos e dependência e da necessidade de institucionalização após a alta hospitalar (10).

Atualmente, os pilares do tratamento do AVC, com nível I de evidência, são a possibilidade do uso de trombolíticos no AVC isquêmico e a internação dos pacientes em Unidades de AVC (U-AVC). Também existe forte evidência científica (Nível IA) de que a combinação de cuidados agudos em U-AVC e reabilitação na fase aguda está associada com a redução no número de óbito/dependência, a necessidade de institucionalização, o tempo de internação hospitalar e a melhora dos resultados funcionais, mas não está associada à redução da mortalidade isolada (10).

O objetivo principal do tratamento agudo do AVC é salvar a área de penumbra isquêmica. Para tanto, deve-se aliar a manutenção das condições hemodinâmicas, assegurando uma adequada pressão de perfusão cerebral e a busca da rápida recanalização do vaso, visando restabelecer o fluxo sanguíneo cerebral normal em tempo hábil. A possibilidade de

realização de trombólise endovenosa viabiliza esta segunda forma de atuação, representando o maior avanço e eficácia no tratamento do AVC até os dias atuais.

### **2.2.1 Unidades de AVC**

Nos países desenvolvidos, a partir da década de 70, os pacientes com diagnóstico clínico de AVC começaram a ser atendidos em unidades especializadas denominadas Unidades de AVC (U-AVC). Estas unidades, com área física definida, são compostas de aproximadamente oito a 20 leitos e são distintas em diferentes centros no mundo. No entanto, em comum, elas consistem de uma equipe interdisciplinar coordenada, especializada no atendimento aos pacientes com doença cerebrovascular (38). Entretanto, estudos científicos comparando o atendimento nessas unidades com o atendimento nos modelos convencionais somente surgiram há poucos anos (7,76,77). As U-AVC são compostas pela atuação de uma equipe multidisciplinar que compreende diversos profissionais, tais como médicos neurologistas, clínicos, enfermeiros, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, terapeutas ocupacionais, nutricionistas, psicólogos e assistentes sociais (78).

Há basicamente três modelos de U-AVC hoje constituídas: a) U-AVC Aguda: onde os pacientes são admitidos na fase aguda e têm uma internação média de cinco dias; b) U-AVC Tardia: também chamada de “Unidade de Reabilitação”, na qual admite os indivíduos após a fase aguda, com internação prolongada por semanas a meses e c) U-AVC Mista: admite na fase aguda, possuindo também um enfoque reabilitador (internação média de 14 dias).

A U-AVC Aguda se define como uma área dedicada aos cuidados não intensivos ou semicríticos durante a fase aguda, caracterizada por uma sistematização na atenção ao paciente, com equipe treinada, critérios de ingresso preestabelecidos e especial atenção ao tratamento agudo e na reabilitação funcional e social precoces. Uma vez estabilizado o paciente, ele é transferido a uma sala de neurologia geral, onde continuará o processo diagnóstico-terapêutico até a alta para o domicílio ou a um centro de reabilitação ou casa geriátrica (79). Recomenda-se que se situe em uma área geográfica específica dentro do hospital, com leitos exclusivos para os pacientes com AVC. Deve ser coordenada por um neurologista (preferencialmente especialista em AVC) e composta por uma equipe multidisciplinar (80).

Na década de 90, o interesse pelas U-AVC viu-se renovado através de publicações de diversos estudos que demonstravam benefícios sobre a mortalidade, recuperação funcional e



nos índices de institucionalização crônica, sempre comparando as U-AVC com as unidades gerais de internação (7,8,76,77,81).

Apesar da evidência Nível IA sobre a eficácia das U-AVC baseada em estudos randomizados e metanálises (82), demonstrando resultados positivos em relação à mortalidade (principalmente nas três primeiras semanas do AVC), incidência de complicações, retorno para o domicílio e independência nas atividades de vida diária (AVD), ainda não se tem conseguido generalizar sua implantação, esbarrando em modelos assistenciais heterogêneos entre os centros, não podendo garantir uma intervenção uniforme, diferentemente do que ocorreu com as enfermidades cardiovasculares (8,83).

As U-AVC devem ser implementadas de acordo com as recomendações da Organização Mundial de AVC, sendo elas: a) todos os pacientes com diagnóstico de AVC devem ser tratados em uma U-AVC (Nível IA); b) os sistemas de cuidados com a saúde devem assegurar o acesso à alta tecnologia médica e tratamento cirúrgico quando necessário aos pacientes com diagnóstico de AVC agudo (Nível IIIB) e c) é recomendado expandir o acesso à alta tecnologia especializada no cuidado do AVC através do desenvolvimento de redes clínicas, como a telemedicina (Nível IIB) (24).

### **2.2.2 Terapia Trombolítica**

A terapia trombolítica é baseada na hipótese de recanalização, isto é, a abertura dos vasos ocluídos melhora a recuperação clínica no AVC isquêmico através da reperfusão regional (84). Entre os objetivos da terapia de recanalização no AVCI agudo estão a melhora clínica por restauração da perfusão anterógrada e a recuperação da área de penumbra (85), através da aceleração da lise do trombo e recanalização precoce (86,87).

A trombólise endovenosa é amplamente aceita no tratamento do AVC agudo. A persistência de oclusão arterial proximal de artéria cerebral média sem sintomas de recanalização imediatamente após trombólise endovenosa está relacionada com pobre prognóstico. Estudos recentes observaram que a rápida recanalização arterial ocorrendo 30 minutos após o uso do trombolítico ativador do plasminogênio tecidual recombinado (*rt-PA* – *Recombinant Tissue Plasminogen Activator*) está associada a melhor e rápida recuperação clínica (88,89).

Estudos demonstraram que pacientes tratados com *rt-PA* endovenoso até três horas de início dos sintomas cerebrovasculares apresentam 30% mais chance de recuperação completa

ou quase completa em três meses quando comparados com pacientes do grupo controle (90). Porém, 50-60% dos pacientes elegíveis ainda demonstram evolução desfavorável a longo prazo. Quanto maior o vaso ocluído, menor a chance de recanalização. Estudos angiográficos de pacientes que receberam *rt-PA* endovenoso demonstraram um índice menor de 25% (91), podendo chegar até 40% (92) de recanalização parcial ou completa nos casos de oclusão proximal da artéria cerebral média. Atualmente, a trombólise endovenosa pode ser utilizada até quatro horas e meia do início dos sintomas (93).

A trombólise intra-arterial pode oferecer vantagem sobre o tratamento endovenoso por aumentar os índices de recanalização (91,94). No estudo *PROACT II* (“*Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*”), 20% e 46% dos pacientes apresentaram, respectivamente, recanalização total e parcial.

A terapia combinada de trombólise endovenosa e intra-arterial guiada por DTC (Doppler Transcraniano) é factível e segura. A recanalização após 30 minutos de trombólise endovenosa leva à recuperação favorável em 59% dos pacientes (95). A trombectomia mecânica depois do uso de *rt-PA* endovenoso também parece ser segura. A utilização de *Multi Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI)* é eficaz na recanalização arterial em pacientes com AVC agudo elegíveis ou não para terapia trombolítica e naqueles que não recanalizam após *rt-PA* endovenoso (96). Atualmente, com os novos dispositivos de recanalização de vasos intracranianos, os stents autoexpansíveis (Solitaire® e Trevo®), as taxas de recanalização são ainda maiores, chegando a 90% (97). Apesar disso, ainda não existem ensaios clínicos comprovando o benefício desta terapêutica quando comparada à trombólise endovenosa ou, nos casos acima de quatro horas e meia, comparando com o tratamento conservador do paciente (ou seja, não reperfundir o vaso). Por isto, o tratamento intra-arterial deve ficar restrito aos centros de AVC com alta complexidade (*Comprehensive Stroke Centers*), com hemodinâmica e neurointervencionista disponível 24 horas por dia, para aqueles casos selecionados de AVC com oclusão de grandes vasos que tenham contra-indicação à trombólise endovenosa ou que esta tenha falhado em abrir o vaso (98).

Os índices de recanalização arterial espontânea ocorrem em um quarto dos pacientes em 24 horas (85). Alguns estudos têm demonstrado que a recanalização continua após 24 horas e aparece em 52,7% dos casos em uma semana depois do AVC (99,100).

O índice de recanalização com terapia fibrinolítica endovenosa é duas vezes maior do que a espontânea e correlaciona-se com a observação de que a trombólise endovenosa confere benefício em aproximadamente um terço dos pacientes tratados. Técnicas que aumentam este

modesto índice de recanalização são urgentemente necessárias para melhorar a terapia fibrinolítica endovenosa (85). O aumento da recanalização têm sido observado com a sonotrombólise (89) e múltiplas estratégias de terapia farmacológica combinada (fibrinolítico mais um antagonista da glicoproteína IIb/IIIa) estão em investigação (101).

A trombólise é uma terapêutica eficiente para AVC agudo em janela de tempo determinada, sendo que a recuperação neurológica depende do tempo de recanalização do vaso ocluído (102).

### **2.2.3 Reabilitação**

A utilização de trombolítico realizado dentro de uma U-AVC organizada é o manejo clínico padrão-ouro para o tratamento agudo do AVC. Apesar disso, menos de um terço dos pacientes têm recuperação completa após o ictus (90).

A reabilitação na fase aguda intra-hospitalar tem como objetivo permitir que os indivíduos que possuam algum grau de incapacidade alcancem e mantenham as funções física, intelectual, psicológica e/ou social ideais (103), focando na individualização, devendo ser iniciado nos primeiros dias após o AVC (13) (tão logo quanto possível). O paciente, a família e o cuidador também devem ser incluídos no processo de reabilitação (104,105).

Os objetivos da reabilitação podem ser modificados conforme as necessidades de cada indivíduo e de cada fase do processo, inicialmente priorizando minimizar déficits (menos incapacidade e grau de dependência) (78) e evitar complicações secundárias à imobilidade (como infecções, broncopneumonia, trombose venosa profunda, embolia pulmonar) (6). Posteriormente, busca-se por promover intervenções mais complexas, a fim de encorajar a participação ativa do paciente (24), respeitando suas particularidades (neuropatológica e psicossocial), grau de entendimento das atividades propostas e necessidades pessoais de cada indivíduo.

Algumas recomendações, com diferentes níveis de evidência científica, ditam o cenário da reabilitação na fase aguda do AVC (9,13,24,105), sendo elas: a) admissão em U-AVC para receber reabilitação multidisciplinar especializada e treinada (Nível IA); b) reabilitação precoce (Nível IIIC); c) alta precoce da U-AVC é possível em pacientes estáveis clinicamente, com déficit leve ou moderado, contanto que a reabilitação seja realizada na comunidade por uma equipe multidisciplinar especializada em tratamento de AVC (Nível IA);

d) continuação da reabilitação durante o primeiro ano após a alta hospitalar (Nível IIA) e e) incremento da duração e intensidade da reabilitação (Nível IIB).

### *2.2.3.1 Mobilização Precoce*

A mobilização em pacientes pós AVC agudo, no leito ou fora dele, tão precoce quanto possível, é atualmente recomendada a fim de prevenir diversas complicações secundárias à imobilidade (como broncopneumonia, trombose venosa profunda, embolia pulmonar e infecção do trato urinário). No entanto, não existem protocolos bem delineados acerca da mobilização neste grupo de indivíduos, necessitando de padronização para que seus benefícios clínicos sejam avaliados (72).

Não existe consenso na literatura sobre os termos “mobilização precoce” e “neurorreabilitação precoce” após o AVC. Diserens et al. (2006) sugerem que realizar exercícios na posição deitada em supino nas primeiras 24 horas, depois elevar a cabeceira do leito para 45 graus no segundo dia constituem a mobilização no leito, sendo que somente após o segundo ou terceiro dias o paciente estaria apto a sair do leito (72). Já para Berhardt et al. (2007), qualquer atividade realizada precocemente fora do leito define o termo “mobilização precoce” (106).

Um estudo observacional realizados em cinco U-AVC da Austrália demonstrou que os pacientes que sofreram um AVC agudo passam a maior parte do tempo inativos no leito, mais de 60% do tempo sozinhos, somente 28% sentavam fora do leito e apenas 13% realizavam alguma atividade que pudesse prevenir complicações e melhorar a mobilidade e funcionalidade (107). Complicações causadas pela imobilidade podem somar mais de 51% dos óbitos nos primeiros 30 dias após o AVC isquêmico, sendo que mais de 62% destas complicações ocorrem na primeira semana (6).

Apesar da real contribuição da imobilidade para as complicações e morte seja difícil de quantificar, há evidência de que o repouso no leito em diversas condições clínicas seja mais prejudicial do que benéfico. A medicina tem uma longa história em prol da defesa do repouso no leito para condições agudas ou após procedimentos. Uma revisão sistemática de ensaios clínicos sobre repouso no leito não encontrou nenhum benefício deste repouso, onde na maioria casos, ele foi abandonado (108). A atividade precoce fora do leito, portanto, foi introduzida como uma parte importante do tratamento agudo após muitos procedimentos e

doenças. A mudança mais pronunciada provavelmente ocorreu para os IAM não complicados, atualmente com repouso recomendado de 12 horas ao invés de seis a oito semanas (109).

A mobilização precoce (isto é, sentar fora do leito, ficar em ortostase e deambular) tem sido descrita como um importante componente de uma U-AVC (11) e existe evidência indireta que suporta esta prática (9). Atualmente, contudo, existe limitada evidência direta sobre o benefício de iniciar a mobilização muito precocemente após o AVC. Uma metanálise demonstrou os benefícios de uma maior intensidade de reabilitação física nos primeiros meses após o AVC (110). No entanto, não foram incluídos artigos de fisioterapia na fase aguda (< seis dias) nesta revisão devido à falta de estudos realizados neste período de tratamento.

O período de início da mobilização precoce pode acontecer entre as primeiras 24 horas do evento cerebrovascular (15,16,111) ou até três meses após o AVC (112,113). Estudos recentes têm sido desenvolvidos utilizando a fisioterapia precoce iniciada nas primeiras 24 horas após o AVC, comparando tratamento realizado em U-AVC *versus* Enfermaria Geral, em busca de evidências científicas sobre melhores resultados funcionais (maior nível de independência e menor grau de incapacidade) (9,15,16,111), menos incidência de complicações relativas à imobilidade (15), menor número absoluto de óbitos (92,94), retorno mais precoce à deambulação sem assistência (114), melhora da qualidade de vida (18) e melhor custo-efetividade (menor custo de hospitalização associado a melhores resultados) (17,18,114).

É usualmente assumido de que a verticalização precoce após o AVC poderia provocar um aumento do tamanho da lesão isquêmica devido à queda da pressão arterial e, conseqüentemente, da pressão de perfusão cerebral em áreas de diminuição da autorregulação cerebral. Em contrapartida, no estudo de Panayiotou et al. (1999), onde objetivou determinar as respostas hemodinâmicas posturais na posição supina, sedesta e ortostática na primeira semana após o AVC de 40 pacientes (20 com diagnóstico de AVC leve e moderado e 20 controles), não foi demonstrada diferença significativa entre os grupos na posição sentada. Os pacientes com AVC apresentaram diferença estatisticamente significativa na elevação da pressão arterial diastólica (PAD) na posição sentada e na PAM em ortostase nas primeiras 48 horas após o AVC. Assim, os autores sugerem que o menor risco de queda significativa da pressão sanguínea em pacientes que saem do leito nos primeiros dias após o AVC poderia ser devido à existência de uma forte reação do sistema nervoso simpático em resposta ao estresse da lesão isquêmica (115). Claramente, o fato de sair do leito possivelmente afeta mais estruturas do que apenas o fluxo sanguíneo cerebral. Exemplos de possíveis benefícios podem

incluir, além da redução de complicações geradas pela imobilidade, a manutenção da massa magra do corpo (e, portanto, a melhoria da saúde geral), atenuação de fraqueza muscular secundária e diminuição da perda de aptidão cardiovascular. Provavelmente, muitos destes benefícios podem auxiliar na recuperação, limitar a fadiga e melhorar o humor, bem como auxiliar na reorganização cerebral (116). A melhor maneira de promover a recuperação ainda está para ser determinada. No momento, apenas pode-se levantar hipótese sobre os potenciais benefícios (ou prejuízos) da mobilização e os mecanismos pelos quais a mobilização pode influenciar os pacientes agudamente acometidos pelo AVC.

Com o intuito de estudar os efeitos da mobilização precoce (mobilização fora do leito iniciada em 24 horas do ictus) neste grupo de pacientes, Bernhardt et al. (2006) iniciaram um grande e multicêntrico ensaio clínico de reabilitação através da descrição e implementação de um protocolo de fisioterapia precoce denominado *AVERT (A Very Early Rehabilitation Trial)* (17), cujas hipóteses em estudo foram a redução de óbitos e incapacidade em três meses, redução do número e da severidade de complicações, melhora da qualidade de vida em 12 meses e ser custo-efetivo.

O ensaio clínico fase II do estudo *AVERT*, desenvolvido por Bernhardt et al. (2008), randomizou 71 pacientes com AVC agudo e comparou mobilização precoce (saída do leito dentro das primeiras 24 horas do AVC) e mais frequente que o habitual com o cuidado padrão da U-AVC (início da mobilização após 24 horas). O estudo não demonstrou efeito significativo da mobilização precoce na morte e dependência em três meses e confirmou que a mobilização precoce nas primeiras 24 horas (verticalização fora do leito) após o AVC é segura, bem tolerada pelo paciente e não aumenta a incidência de eventos adversos. O ajuste por idade e grau de severidade do AVC, mensurado pela escala de AVC do *NIH (National Institute of Health Stroke Scale – NIHSS)*, demonstrou que os pacientes que realizaram fisioterapia precoce dentro das primeiras 24 horas do ictus não apresentaram índice de mortalidade maior quando comparados ao grupo controle e tiveram uma tendência a melhores resultados funcionais em três meses (medido pela escala de Rankin modificada com escores de 0 a 2) (15).

Outros subestudos foram publicados utilizando a população estudada do *AVERT fase II*, tendo como resultados o retorno precoce a uma marcha mais independente (117), evidência preliminar de ser provavelmente custo-efetivo (18) e a inconclusiva relação entre a redução de complicações e a dose de terapia ofertada (118).

O estudo *AVERT* fase III está em processo de coleta de dados, com aproximadamente 1400 indivíduos recrutados até o presente momento (cálculo amostral estimado em mais de três mil), abrangendo mais de cinco países e com previsão de conclusão em 2015 (19,20). Porém, apesar do adequado delineamento metodológico destes ensaios clínicos e dos resultados potencialmente relevantes, um número insuficiente de indivíduos foram incluídos para que os resultados se tornassem conclusivos, além da grande diferença entre os períodos de intervenção acerca do termo “mobilização precoce”.

A partir dos resultados promissores do estudo *AVERT*, em 2010 foi desenvolvido um segundo ensaio clínico randomizado (ECR) piloto, mas com desenho fatorial 2x2, denominado *VERITAS* (*Very Early Rehabilitation or Intensive Telemetry After Stroke*). Foram randomizados 32 pacientes dentro das primeiras 36 horas dos sintomas e alocados em um dos quatro grupos: (a) controle, (b) mobilização precoce (dentro das primeiras 24 horas do AVC), (c) controle e monitorização contínua, (d) mobilização precoce e monitorização contínua. O estudo demonstrou a segurança e a factibilidade da mobilização precoce no AVC agudo e ainda verificou que os pacientes do grupo tratado evoluíram mais rapidamente à deambulação independente nos primeiros cinco dias pós AVC, tiveram menos complicações secundárias à imobilidade e uma tendência a melhor evolução funcional em três meses (21).

Posteriormente, Sundseth et al. (2012) publicaram o *AKEMIS* (*Akershus Early Mobilization In Stroke*), o mais recente ECR sobre mobilização precoce no AVC agudo, randomizando 56 pacientes admitidos na unidade de AVC, alocados em dois grupos: tratamento (fisioterapia iniciada dentro das primeiras 24 horas dos sintomas) e controle (entre 24 e 48 horas). Foram excluídos deste estudo pacientes que tivessem realizado trombólise e com Rankin prévio  $\geq 1$ . Como resultados, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos. Entretanto, os indivíduos do grupo controle apresentaram uma tendência a menor grau de dependência e melhor funcionalidade em três meses, bem como melhora da função neurológica e menor taxa de óbitos (16).

Fora do intervalo de 48 horas para início da mobilização, estabelecido *a priori* como fisioterapia precoce, foi realizado um recente ECR piloto com 42 indivíduos, tendo como objetivo avaliar se a fisioterapia precoce, iniciada após 52 horas do ictus, implica melhores resultados se comparada à mobilização mais tardia (após sete dias do ictus) no que diz respeito à incidência de complicações e na segurança em relação à função neurológica e ao fluxo sanguíneo cerebral. Tal estudo demonstrou redução no número de complicações severas no grupo que realizou mobilização “precoce”. Não foi observada diferença entre os grupos

quanto à função neurológica nos resultados de três meses, tampouco no fluxo sanguíneo cerebral (119).

Até o presente momento, nenhuma recomendação para a prática clínica diária pode ser dada baseada em evidências, devido às insuficientes informações em relação aos benefícios ou prejuízos da fisioterapia precoce após o AVC. No entanto, existem algumas diretrizes da Fundação Nacional de AVC da Austrália que regem a prática fisioterapêutica e se sugere serem seguidas: os pacientes devem ser mobilizados tão cedo e tão frequente quanto possível (Nível IIB) e em até 48 horas do início dos sintomas (14) e, após a avaliação, o fisioterapeuta deve aconselhar a equipe e cuidadores sobre a mobilização adequada e as técnicas de transferências (leito-cadeira-ortostase) (13).

A quantidade e a duração ideais da fisioterapia na reabilitação do AVC agudo ainda são desconhecidas. Diretrizes no tratamento do AVC agudo aconselham a realização da mobilização o mais frequente possível, mas não existe consenso no número de sessões diárias e duração das mesmas para que se alcance os melhores resultados funcionais com segurança e efetividade. Apesar de diversas diretrizes recomendarem a mobilização precoce fora do leito, não é especificada quão cedo após o AVC ou quanto de terapia (em termos de minutos por dia) seria o ideal, pois as evidências que suportam tais recomendações são insuficientes (120-122).

A dose de fisioterapia e a terapia ocupacional realizadas em U-AVC têm sido determinadas a partir de breves estudos observacionais em amostragem de grupos não selecionados. A terapia representou, nestes estudos, apenas 5% das atividades do dia, representando baixos níveis de atividade (123). Os pacientes receberam nestas unidades, em média, 0,74 sessões de fisioterapia e 0,47 sessões de terapia ocupacional por dia, com média de 20 minutos por sessão (exceto terapia para o membro superior). No subestudo originado do estudo *AVERT* fase II (118), a dose de terapia (fisioterapia e terapia ocupacional) do grupo controle foi em média de 17 minutos, mas apenas 42% da terapia envolviam atividades fora do leito. A dose do grupo intervenção foi de 49 minutos por dia e é comparável com a U-AVC em Trondheim, na Noruega, que rotineiramente inicia a reabilitação abaixo de 48 horas após o AVC, com 2.1 sessões de fisioterapia por dia e média de 27 minutos por sessão (incluindo treinamento para os membros superiores) (124).

Em uma revisão sistemática objetivando consistentes efeitos benéficos e efetivos de diversos componentes de 11 U-AVC, foi reportada uma média de 45 minutos (variando de 30 a 60 minutos) por sessão de fisioterapia em cinco dias da semana e a abordagem de



tratamento mostrou-se variada (11). Já em um estudo qualitativo com utilização de questionário em que os fisioterapeutas de 91 U-AVC alemãs reportaram suas práticas clínicas, foi demonstrado que 71% das U-AVC iniciavam a mobilização precocemente entre as primeiras 24 horas do AVC e realizavam em média 22 minutos de fisioterapia por dia de semana (125). No entanto, ainda não existe evidência que comprove que o maior número de sessões diárias e o maior tempo de duração da terapia estejam associados com a redução de complicações ou melhora dos resultados funcionais. O melhor esquema de tratamento fisioterapêutico (dose diária) ainda é desconhecido. Para Bernhardt et al. (2004), a organização e a qualidade do cuidado parecem ser mais importantes do que o número absoluto de horas de fisioterapia (107). No estudo de Kalra et al. (1993), os autores compararam o tratamento realizado por uma equipe multidisciplinar especializada em tratamento de AVC e por uma equipe de reabilitação geral de enfermaria, concluindo que a equipe especializada alcançou melhores resultados com significativamente menos horas de terapia (126).

### 2.3 ESCALAS DE AVALIAÇÃO

As escalas para mensuração da evolução do dano neurológico, grau de dependência para as AVD e nível de incapacidade funcional são ferramentas muito utilizadas na prática clínica e no meio acadêmico (em estudos clínicos) como forma de quantificar tais modificações, sejam elas alterações agudas ou a médio e longo prazos.

#### 2.3.1 Escala de AVC do NIH

A Escala de AVC do NIH (*National Institute of Health Stroke Scale – NIHSS*) (Anexo 1) é um instrumento de avaliação de uso sistemático, padrão, validado e seguro, que permite uma avaliação quantitativa dos déficits neurológicos relacionados ao AVC, sua severidade e magnitude (127-131). Inicialmente desenhada como instrumento de investigação e para mensurar o estado neurológico inicial nos ensaios clínicos na fase aguda do AVC, atualmente é utilizada como medida de severidade clínica na sala de emergência, nas U-AVC, Unidades de terapia intensiva e é considerada escala padrão para os estudos clínicos em AVC. Ela está associada ao prognóstico pós AVC, tanto a curto quanto a longo prazo, sendo capaz de

detectar piora ou melhora neurológica em resposta à certa terapia, auxiliando na determinação do tratamento mais apropriado (132).

Esta escala é útil tanto para monitorizar o estado do doente quanto para planejar os cuidados e permite uma linguagem comum para troca de informações entre os profissionais de saúde, podendo ser aplicada à cabeceira do leito de forma consistente por médicos, enfermeiros ou terapeutas, todos previamente treinados (133,134).

A escala de AVC do *NIH* é baseada em onze itens do exame neurológico que são comumente afetados pelo AVC, sendo eles: nível de consciência (incluindo orientação e resposta a comandos), desvio ocular, campo visual, paresia facial, linguagem, articulação da fala, negligência/extinção, ataxia, função motora de membros inferiores e superiores e sensibilidade dos membros. Ela foi desenvolvida para ser aplicada rapidamente no contexto do tratamento de pacientes com AVC agudo, prevendo a extensão e a gravidade da lesão (129,134).

A *NIHSS* pode ter sua pontuação variando de zero (sem evidência de déficit neurológico) a 42 (paciente em coma e irresponsivo). Ela pode ser classificada em quatro categorias, conforme o grau de severidade do AVC: 1) Leve (escore de zero a cinco); 2) Moderado (seis a 11); 3) Moderadamente grave (12 a 18); 4) Grave (escore acima de 18) (127).

O treinamento da escala tem se mostrado importante para assegurar sua confiabilidade e reprodutibilidade (133), sendo recentemente traduzida e adaptada culturalmente à realidade brasileira, com boa validade e concordância inter e intra-observador (135).

### **2.3.2 Escala de Rankin Modificada**

A escala de Rankin modificada (*mRS*) (Anexo 2) é uma medida de incapacidade funcional que tem sido amplamente utilizada na avaliação da recuperação neurológica pós AVC e como desfecho primário em estudos clínicos para o tratamento do AVC (136). É uma escala validada, confiável e sensível para utilização neste contexto clínico, inclusive no Brasil (135,137).

Em sua versão inicial, este instrumento continha cinco itens, onde um significava “sem incapacidade significativa” e cinco era “incapacidade severa” (138). A versão atual da escala de Rankin modificada consiste em sete categorias que vão de zero a seis, sendo o escore zero

“nenhuma incapacidade” e seis o “óbito” (utilizado comumente em ensaios clínicos) (137,139).

Basicamente, a escala avalia a capacidade do indivíduo em realizar as atividades básicas e instrumentais de vida diária. A escala é essencialmente baseada na incapacidade global (em particular a incapacidade física) e na necessidade de assistência para realizar as AVD com ênfase no comprometimento motor (140). A natureza global da escala permite ao avaliador considerar atributos não físicos essenciais para o bem estar do indivíduo e a realização do auto-cuidado, como a cognição, linguagem, distúrbios de humor e função social, que podem contribuir para a percepção da incapacidade (141). Ela pode ser aplicada por qualquer profissional da área da saúde, possuindo moderada confiabilidade inter-observadores (141), podendo ser melhor quando os examinadores utilizam uma entrevista estruturada (142) ou realizam treinamento por vídeo ou internet (143). Sua versão simplificada também pode ser realizada pelo telefone, possuindo alta confiabilidade (144).

Como limitações da escala, podendo causar impacto direto na pontuação da *mRS*, pode-se dizer da sua susceptibilidade ao efeito negativo das comorbidades (doença cardiovascular, diabetes, artrite), das cirurgias, dos fatores socioeconômicos e do estado geral de saúde na função física e cognitiva do paciente (147). Esta observação é particularmente importante porque a presença de comorbidades é comum em pacientes com AVC e a incidência desta condição nas populações socioeconomicamente em desvantagem é especialmente alta (145).

### **2.3.3 Índice de Barthel Modificado**

O Índice de Barthel modificado (*mBI*) (Anexo 3) é um instrumento bastante utilizado em estudos clínicos, a fim de avaliar resultados funcionais. Esta escala mensura, através de escores, dez aspectos básicos das AVD relacionados à mobilidade e aos cuidados pessoais: alimentação, independência para o banho, higiene pessoal, vestuário, controle dos esfínteres vesical e intestinal, locomoção e independência no banheiro, transferência da cama para a cadeira, deambulação e capacidade para subir escadas (146,147). Tem sido bastante utilizada como medida de prognóstico pós AVC, utilizada também para avaliação funcional de outras desordens neurológicas.

No *mBI*, os escores variam de zero a cem, onde quanto maior o escore, mais independente é o indivíduo nas suas AVD. O nível de independência para as AVD pode ser

dividido em cinco categorias, pontuando os graus de dependência: 1) Totalmente dependente (escores de 0-20); 2) Dependência severa (21-60); 3) Dependência moderada (61-90); 4) Dependência leve (91-99) e 5) Totalmente independente (100) (148). Não existe definição de um ponto de corte como medida de bom ou mal resultado, tampouco concordância entre os pesquisadores, sendo a maioria dos escores definidos arbitrariamente e nunca validados. Para tanto, utilizam-se escores maiores ou iguais a 50 para resultados favoráveis (149).

O Índice de Barthel modificado pode ser aplicado por qualquer profissional da área da saúde, levando em média cinco minutos para aplicação, inclusive pelo telefone (150). Já foi largamente estudado e validado (151,152), inclusive no Brasil (135), podendo prever o tempo de internação hospitalar e a capacidade de viver independentemente na comunidade (153,154).

Como limitação, esta escala não inclui avaliação de diversos aspectos da independência funcional, domiciliar e social, tais como: cognição, linguagem, função visual, incapacidade emocional e dor, sendo estes aspectos importantes para a realização das atividades propostas na escala, podendo superestimar ou subestimar resultados, visto que muitos pacientes podem atingir a pontuação máxima sem que o instrumento seja capaz de identificar incapacidade nestes pacientes (155).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar a exequibilidade, segurança e efetividade de um programa de mobilização precoce em pacientes com diagnóstico de AVC isquêmico agudo atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, comparado com a fisioterapia motora de rotina.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- 3.2.1 Descrever o padrão habitual do tratamento de fisioterapia motora em um hospital público universitário no Brasil.
- 3.2.2 Verificar a exequibilidade da mobilização precoce e frequente em um hospital público universitário no Brasil.
- 3.2.3 Verificar a segurança da mobilização precoce através da avaliação de complicações clínicas e neurológicas durante a mobilização precoce e através da mortalidade em três meses, comparando ao grupo de fisioterapia de rotina.
- 3.2.4 Verificar a frequência de complicações da imobilidade entre os dois grupos (broncopneumonia, trombose venosa profunda, embolia pulmonar).
- 3.2.5 Verificar, em três meses, se existe diferença na evolução dos pacientes submetidos ao programa de mobilização precoce comparado ao grupo de fisioterapia motora de rotina, medida através das escalas de Rankin modificada (incapacidade funcional), escala de Barthel modificada (independência nas atividades de vida diária) e Escala de AVC do NIH (grau de déficit neurológico).
- 3.2.6 Propôr uma mudança na rotina de atendimento de reabilitação nos pacientes com AVC agudo atendidos no hospital de clínicas de Porto Alegre

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO

1. Pontes-Neto OM, Silva GS, Feitosa MR, et al. Stroke awareness in Brazil: alarming results in a community based study. *Stroke*.2008;39:292-6.
2. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of diseases and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*.2006; 367:1747–57.
3. Bonita R, Mendis S, Truelsen T, Bogousslavsky J, Toole J, Yatsu F. The Global Stroke Initiative. *Lancet Neurol*.2004;3:391–3.
4. Lavados PM, Hennis AJ, Fernandes JG, et al. Stroke epidemiology, prevention, and management strategies at a regional level: Latin America and the Caribbean. *Lancet Neurol*.2007;6:362–72.
5. Ministério da Saúde – DATASUS. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?idb2010/c08.def>. [acesso em: 2012 ago. 20].
6. Bamford J, Dennis M, Sandercock P, et al. The frequency, causes and timing of death within 30 days of a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.1990;53:825-9.
7. Indredavik B, Bakke F, Solberg R, Rokseth R, Haaheim LL, Holme I. Benefit of a stroke unit: a randomised controlled trial. *Stroke*. 1991;22:1026-31.
8. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. *BMJ*. 1997;314:1151–9.
9. Indredavik B; Bakke F; Slørdahl SA; Rokseth R; Håheim LL. Treatment in a Combined Acute and Rehabilitation Stroke Unit: which aspects are most important? *Stroke*. 1999;30:917-23.
10. Teasell R; Foley N; Salter K; Bhogal; Jutai J; Speechley M. Evidence-Based Review of Stroke Rehabilitation: executive summary, 12<sup>th</sup> ed. *Top Stroke Rehabil*. 2009;16(6):463-88.
11. Langhorne P, Pollock A. The Stroke Unit Trialists' Collaboration. What are the components of effective stroke unit care? *Age and Ageing*. 2002;31(5):365-71.
12. Langhorne P, de Villiers L, Pandian JD. Applicability of stroke-unit care to low-income and middle-income countries. *Lancet Neurol*. 2012;11:341-8.
13. National Stroke Foundation. Clinical guidelines for the acute stroke management. Stroke Foundation. Melbourne: National Stroke Foundation; 2007. Available from: [www.strokefoundation.com.au](http://www.strokefoundation.com.au).
14. Bernhardt J, Thuy MNT, Collier JM, Legg LA. Very early versus delayed mobilisation after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 9:CD006187.

15. Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, Collier J, Donnan G. A Very Early Rehabilitation Trial for Stroke (AVERT) - Phase II Safety and Feasibility. *Stroke*. 2008;39:390-6.
16. Sundseth A, Thommessen B, Ronning OM. Outcome after mobilization within 24 hours of acute stroke: a randomized controlled trial. *Stroke*. 2012;43:2389-94.
17. Bernhardt J, Dewey H, Collier J, Thrift A, Lindley R, Moodie M, et al. A Very Early Rehabilitation Trial (AVERT). *Int J Stroke*. 2006;1(3):169-71.
18. Tay-Teo K, Moodie M, Bernhardt J, Thrift AG, Collier J, Donnan G, et al. Economic Evaluation alongside a Phase II, Multi-Centre, Randomised Controlled Trial of Very Early Rehabilitation after Stroke (AVERT). *Cerebrovasc Dis*. 2008;26:475-B.
19. Bernhardt, J. AVERT: Ongoing Phase III, multicentre, international trial of very early rehabilitation after stroke. In: *World Stroke Congress; 2012; Brasília*. Poster Presentation. n.587. Available from: <http://kenes.com/stroke2012/abstractcd/pdf/587.pdf>.
20. Bernhardt J. Early Mobilization testing in patients with acute stroke. *Chest*. 2012;141(6):1641-2.
21. Langhorne P, Stott D, Knight A, Bernhardt J, Barer D, Watkins C. Very Early Rehabilitation or Intensive Telemetry after Stroke: a pilot randomised trial. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29:352-60.
22. Bernhardt J, Indredavik B, Langhorne P. When should rehabilitation begin after stroke? *Int J Stroke*. 2013; 8:5-7.
23. Duncan PW, Zorowitz R, Bates B, Choi JY, Glasberg, JJ, Graham GD, et al. Management of Adult Stroke Rehabilitation Care: a clinical practice guideline. *Stroke*. 2005;36:e100-e143.
24. The European Stroke Organisation (ESO), Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:457-507.
25. World Health Organization, Disability and Rehabilitation Team. Promoting independence following a stroke: a guide for therapists and professionals working in primary health care. World Health Organization; 1999. p.1-130.
26. Warlow CP, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J, Sandercock P. Stroke. *Lancet*. 2003;362: 1211-24.
27. André, C. *Manual de AVC*. Rio de Janeiro: Revinter; 1999.
28. Lotufo PA. Stroke in Brazil: a neglected disease. *Sao Paulo Med J*. 2005;123:3-4.

29. Minelli C, Fen LF, Minelli DPC. Stroke incidence, Prognosis, 30-Day, and 1-Year Case Fatality rates in Matao, Brazil. *Stroke*.2007;38:2906-2911.
30. Mansur AP, Souza MF, Favarato D, et al. Stroke and ischemic heart disease mortality trends in Brazil from 1979 to 1996. *Neuroepidemiology*.2003;22:179–83.
31. Organización Panamericana de la Salud. Sistema Regional de Mortalidad, 2012. [home page on the internet]. Disponível em: [http://ais.paho.org/hip/viz/mort\\_causasprincipales\\_It\\_oms.asp](http://ais.paho.org/hip/viz/mort_causasprincipales_It_oms.asp). [acesso em: 2012 ago. 30].
32. Menken M, Munsat TL, Toole JF. The global burden of disease study: implications for neurology. *Arch Neurol*.2000;57:418-20.
33. Cabral NL, Longo AL, Moro CH, Amaral CH, Kiss HC. Epidemiology of cerebrovascular disease in Joinville, Brazil: an institutional study. *Arq Neuropsiquiatr*.1997;55:357-63.
34. Rodriguez T, Malvezzi M, Chatenoud L, et al. Trends in mortality from coronary heart and cerebrovascular diseases in the Americas: 1970–2000. *Heart*.2006;92:453– 460.
35. Pan American Health Organization, Health Information and Analysis Project. Regional Core Health Data Initiative. [database]. Washington DC; 2010. Available from: <http://www.paho.org/english/dd/ais/coredata.htm>. [cited from: 2012 ago. 30].
36. Carvalho JAM, Garcia RA. The aging process in the Brazilian population: a demographic approach. *Cad Saude Publica*.2003;19:725–733.
37. Ministério da Saúde – Portal da Saúde. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/7904/162/avc:-governo-alerta-para-principal-caoa-de-mortes.html>. [acesso em: 2012 dez.13].
38. Brainin M, Olsen TS, Chamorro A, et al. Organization of Stroke Care: education, referral, emergency management and imaging, stroke units and rehabilitation. *Cerebrovasc Dis*.2004;17:1-14.
39. Martinez-Vila E, Irimia P. The Cost of stroke. *Cerebrovasc Dis*.2004;17:124-129.
40. Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al. Primary Prevention of Ischemic Stroke: a Statement for Healthcare Professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke*.2001; 32:280-99.
41. Wolf PA, D’Agostino RB, O’Neal MA, et al. Secular trends in stroke incidence and mortality: the Framingham Study. *Stroke*.1992;23:1551-55.
42. Gillium RF. Stroke mortality in blacks: disturbing trends. *Stroke*.1999;30:1711-15.
43. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, et al. Familial aggregation of stroke: the Framingham Study. *Stroke*.1993;24:1366-71.



44. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*.2002;360:1903-13.
45. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the III report of the NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA*.2001;285:2486.
46. D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger, AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. The Framingham Study. *Stroke*.1994;25(1):40-3.
47. Leys D, Kwiecinski H, Bogousslavsky J, et al. Prevention. Recommendations for Stroke Management: update 2003. *Cerebrovasc Dis*.2004;17(suppl 2):15–29.
48. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trials. *Stroke*.1993;24(1):35:41.
49. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics. Available from: [www.americanheart.org](http://www.americanheart.org). [update 2005].
50. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376:112–23.
51. Cox AM, McKeivitt C, Rudd AG, Wolf CDA. Socioeconomic status and stroke. *Lancet Neurol*.2006;5:181–88.
52. Whisnant JP, Basford JR, Bernstein EF, et al. Classification of cerebrovascular diseases III. Special Report From the National Institute of Neurological Disorders and Stroke *Stroke*.1990;21(4):637-76.
53. Felgin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies in incidence, prevalence and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurology*.2003;2:43–53
54. Goldstein LB. Improving the reliability of Stroke Subgroup Classification using the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Criteria. *Stroke*.2001;32:1091-1097.
55. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*.1991;337:1521-26.
56. Warach S, Kidwell CS. The redefinition of TIA: the uses and limitation of DWI in acute ischemic cerebrovascular syndromes. *Neurology*. 2004;62:359-360.
57. Scheinberg P, Meyer JS, Reivich M, Sundt TM, Waltz AG. Cerebral circulation and metabolism in stroke. *Stroke*.1976;7(2):213-34.

58. Heiss, WD. The Ischemic Penumbra: correlates in imaging and implications for treatment of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2011;32:307-320.
59. Morawetz RB, De Girolami U, Ojemann RG, et al. Cerebral blood flow determined by hydrogen clearance during middle cerebral artery occlusion in unanesthetized monkeys. *Stroke.* 1978;9:143-49.
60. Sundt TM, Sharbrough PW, Anderson RE, et al. Cerebral blood flow measurements and electroencephalograms during carotid endarterectomy. *J Neurosurg.*1974;41:310-320.
61. Astrup J, Symon L, Branston NM, et al. Cortical evoked potential and extracellular K and H at critical levels of brain ischemia. *Stroke.*1977;8(1):51-57.
62. Branston NM, Strong AJ, Symon L. Extracellular potassium activity, evoked potential and tissue blood flow: relationship during progressive ischemia in baboon cerebral cortex. *J Neurol Sci.* 1977;32:305-321.
63. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in Cerebral Ischemia: the Ischemic Penumbra. *Stroke.*1982;(12):723-25.
64. del Zoppo GJ, Sharp FR, Heiss WD, Albers GW. Heterogeneity in the penumbra. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011;31(9):1836-51.
65. Donnan G, Davis S. Neuroimaging, the ischaemic penumbra, and selection of patients for acute stroke therapy. *Lancet Neurol.* 2002;1:417-25.
66. Markus H, Ginsberg M. Cerebral perfusion and stroke. *J Neurol Neurosurg Psych.* 2004; 75:353-61.
67. Ginsberg, MD. Adventures in the pathophysiology of brain ischemia: penumbra, gene expression, neuroprotection. *Stroke.* 2003;34:214-23.
68. Heiss WD, Huber M, Fink GR, Herholz K, Pietrzyk U, Wagner R, et al. Progressive derangement of periinfarct viable tissue in ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1992;12(2):193-203.
69. Harper AM, Deshmukh VD, Rowan JO, et al. The influence of sympathetic nervous activity on cerebral blood flow. *Arch Neurol.* 1972;27:1-6.
70. Cruz J. Hemometabolismo Cerebral: de medidas isoladas a medidas de monitorização e terapêutica. *Arq neuropsiquiatr.* 1993;51(1):1-7.
71. Novak V, Chowdhary A, Farrar B, Nagaraja H, Braun J, Kanard R, et al. Altered cerebral vasoregulation in hypertension and stroke. *Neurology.* 2003;60:1657-63.

72. Diserens K; Michel P; Bogousslavsky J. Early Mobilisation after Stroke: review of the literature. *Cerebrovasc Dis.* 2006;22:183-90.
73. Hunter AJ, Snodgrass SJ, Quain D, Parsons MW, Levi CR. HOBEO (Head-of-Bed Optimization of Elevation) Study: association of higher angle with reduced cerebral blood flow velocity in acute ischemic stroke. *Phys Ther.* 2011;91(10):1503-12.
74. Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S. Effects of Body Position on Intracranial Pressure and Cerebral Perfusion in Patients With Large Hemispheric Stroke. *Stroke.* 2002;33:497-501.
75. Memezawa H, Minamisawa H, Smith ML, Siesjo BK. Ischemic penumbra in a model of reversible middle cerebral artery occlusion in the rat. *Exp Brain Res.* 1992;89:67-78.
76. Strand T, Asplund K, Eriksson S, Hägg E, Lithner F, Wester PO. A non-intensive stroke unit reduces functional disability and the need for long-term hospitalisation. *Stroke.* 1985;16:29-34.
77. Strand T, Asplund K, Eriksson S, Hägg E, Lithner F, Wester PO. Stroke unit care: who benefits? Comparisons with general medical care in relation to prognostic indicators on admission. *Stroke.* 1986;17:377-81.
78. Stroke Unit Trialists' Collaboration. How do stroke units improve patient outcomes? A collaborative systematic review of the randomized trials. *Stroke.* 1997;28:2139-44.
79. European Federation of Neurological Societies Task Force. Neurological acute stroke care: the role of European neurology. *Eur J Neurol.* 1997;4:435-41.
80. Díez-Tejedor E, Egido JA, Arboix A. Unidades de ictus. En: Gil- Núñez A, editor. Organización de la asistencia en fase aguda del ictus. Recomendaciones 2003 del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Madrid: Emisa, 2003; p.41-51.
81. Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Larsen K, Hube P, Olsen TS. The effect of a stroke unit: reductions in mortality, discharge rate to nursing-home, length of hospital stay and cost. A community-based study. *Stroke.* 1995;26:1178-82.
82. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organized inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; Oct.17(4): CD000197.
83. Fuentes B, Díez-Tejedor E. Unidades de ictus: una necesidad asistencial coste-efectiva. *Neurología.* 2007;22(7):456-66.
84. Zeumer H. Vascular recanalizing techniques in interventional neuroradiology. *J Neurol.* 1985;231(6):287-94.

85. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke*. 2007; Mar.38(3):967-73.
86. Heiss WD, Grond M, Thiel A, von Stockhausen HM, Rudolf J, Ghaemi M, et al. Tissue at risk of infarction rescued by early reperfusion: a positron emission tomography study in systemic recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis of acute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1998;18(12):1298-307.
87. Demchuk AM, Wein TH, Felberg RA, Christou I, Alexandrov AV. Images in cardiovascular medicine: evolution of rapid middle cerebral artery recanalization during intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. *Circulation*. 1999;100(22):2282-3.
88. Labiche LA, Al-Senani F, Wojner AW, Grotta JC, Malkoff M, Alexandrov AV. Is the benefit of early recanalization sustained at 3 months? A prospective cohort study. *Stroke*. 2003;34:695–98.
89. Alexandrov AV, Burgin WS, Demchuk AM, El-Mitwalli A, Grotta JC. Speed of intracranial clot lysis with intravenous tissue plasminogen activator therapy: sonographic classification and short-term improvement. *Circulation*. 2001;103:2897–2902.
90. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004;363:768-74.
91. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M; PROACT investigators. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *Stroke*. 1998;29:4–11.
92. del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, Wolpert SM, Furlan AJ, Ferbert A, et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol*. 1992;32(1):78-86.
93. 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. *N Engl J Med*. 2008;359:1317-29.
94. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA*. 1999;282(21):2003–11.
95. Sekoranja L, Loulidi J, Yilmaz H, Lovblad K, Temperli P, Comelli M, et al. Intravenous Versus Combined (Intravenous and Intra-Arterial) Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke: a transcranial color-coded duplex sonography – Guided Pilot Study. *Stroke*. 2006;37:1805-9.
96. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke*. 2005;36:1432-38.

97. Saver JF, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380:1241-9.
98. Martins SC, Freitas GR, Pontes-Neto OM, Pieri A, Moro CH, Jesus PA, et al. Guidelines for acute ischemic stroke treatment part II: stroke treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(11):885-93.
99. Casto L, Moschini L, Camerlingo M, Gazzaniga G, Partiguain T, Belloni G, et al. Local intraarterial thrombolysis for acute stroke in the carotid artery territories. *Acta Neurol Scand*. 1992;86(3):308-11.
100. Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, Yoshida T, Ohkawa S, Ohsumi Y, et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. *Neurology*. 1992;42(5):976-82.
101. Molina CA, Saver JL. Extending reperfusion therapy for acute ischemic stroke: emerging pharmacological, mechanical, and imaging strategies. *Stroke*. 2005;36(10):2311-20. Epub 2005 Sep 22. Review. Erratum in: *Stroke*. 2006;37(3):931.
102. Spengos K, Behrens S, Daffertshofer M, Dempfle CE, Hennerici M. Acceleration of thrombolysis with ultrasound through the cranium in a flow model. *Ultrasound Med Biol*. 2000;26(5):889-95.
103. World Health Organization. International Classification of Functioning Disability and Health. Geneva: World Health Organization; 2001. Available from: <http://www.who.int/classifications/icf/en>.
104. World Stroke Organization, Stroke Guideline Sub-Committee. Clinical Practice Guideline Development Handbook for Stroke Care. Geneva: World Stroke Organization; 2009. Jun, p.25.
105. Duncan PW, Zorowitz R, Bates B, Choi JY, Glasberg JJ, Graham GD, et al. Management of Adult Stroke Rehabilitation Care: a clinical practice guideline. *Stroke*. 2005;36:e100-e143.
106. Bernhardt J, Indredavik B, Dewey H, Langhorne P, Lindley R, Donnan G, et al. Mobilisation 'in bed' is not mobilisation. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24:157-58.
107. Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, Donnan G. Inactive and Alone: physical activity within the first 14 days of acute stroke unit care. *Stroke*. 2004;35:1005-09.
108. Allen C, Glasziou P, del Mar C. Bed rest: a potentially harmful treatment needing more careful evaluation. *Lancet*. 1999;354:1229-33.
109. European Society of Cardiology, The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Acute myocardial infarction: pre-hospital and in-hospital management. *Eur Heart J*. 1996;17:43-63.

110. Kwakkel G, van Peppen R, Wagenaar RC, Wood Dauphinee S, Richards C, Ashburn A, et al. Effects of augmented exercise therapy time after stroke: a metaanalysis. *Stroke*. 2004;35(11):2529-39.
111. Craig LE, Bernhardt J, Langhorne P, Wu O. Early Mobilization After Stroke: an example of an individual patient data meta-analysis of a complex intervention. *Stroke*. 2010;41(11):2632-36.
112. Paolucci S, Antonucci G, Grasso MG, Morelli D, Troisi E, Coiro P, et al. Early versus Delayed Inpatient Stroke Rehabilitation: a matched comparison conducted in Italy. *Arch Phys Med Rehabil*, 2000;81:695-700.
113. Li J, Zhang H, Mi S. Effects of early rehabilitation training on motor function of upper and lower extremities and activities of daily living in patients with hemiplegia after stroke. *Journal of Navy Medicine*. 2002;23:35-7.
114. Saka O, Serra V, Samyshkin Y, McGuire A, Wolfe C. Cost-Effectiveness of Stroke Unit Care Followed by Early Supported Discharge. *Stroke*. 2009;40:24-29.
115. Panayiotou B, Reid J, Fotherby M, Crome P. Orthostatic haemodynamic responses in acute Stroke. *Postgrad Med J*. 1999;75:213-18.
116. Nudo RJ, Friel KM. Cortical plasticity after stroke: implications for rehabilitation. *Rev Neurol*. 1999;155:713-17.
117. Cumming TB, Thrift AG, Collier JM, Churilov L, Dewey HM, Donnan GA, et al. Very Early Mobilization After Stroke: fast-tracks return to walking. Further Results From the Phase II AVERT Randomized Controlled Trial. *Stroke*. 2011;42:153-58.
118. van Wijk R, Cumming T, Churilov L, Donnan G, Bernhardt J. An Early Mobilization Protocol Successfully Delivers More and Earlier Therapy to Acute Stroke Patients: further results from phase II of AVERT. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012;26(1):20-6.
119. Diserens K, Moreira T, Hirt L, Faouzi M, Grujic J, Bieler G, et al. Early mobilization out of bed after ischemic stroke reduces severe complications but not cerebral blood flow: a randomized controlled pilot trial. *Clin Rehabil*. 2011;26(5):451-59.
120. Adams Jr HP, Adams RJ, Brott T, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the stroke council of the American Stroke Association. *Stroke*. 2003;34:1056-83.
121. National Stroke Foundation. Clinical Guidelines for Stroke Management. Melbourne: National Stroke Foundation; 2010. Available from: [http://www.strokefoundation.com.au/index2.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&gid=329&Itemid=39](http://www.strokefoundation.com.au/index2.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=329&Itemid=39).

122. European Stroke Initiative Executive Committee, EUSI Writing Committee, Olsen TS, Langhorne P, Diener HC, Hennerici M, et al. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-update 2003. *Cerebrovasc Dis.* 2003;16(4):311-37.
123. Bernhardt J, Chan J, Nicola I, Collier JM. Little therapy, little physical activity: rehabilitation within the first 14 days of organized stroke unit care. *J Rehabil Med.* 2007;39:43-8.
124. Peurala SH, Airaksinen O, Jakala P, Tarkka IM, Sivenius J. Effects of intensive gait-oriented physiotherapy during early acute phase of stroke. *J Rehabil Res Dev.* 2007;44:637-48.
125. Otterman NM, van der Wees PJ, Bernhardt J, Kwakkel G. Physical Therapists' Guideline Adherence on Early Mobilization and Intensity of Practice at Dutch Acute Stroke Units: a country-wide survey. *Stroke.* 2012;43(9):2395-401.
126. Kalra L, Dale P, Crome P. Improving stroke rehabilitation: a controlled study. *Stroke.* 1993;24:1462-67.
127. Brott T, Adams Jr HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke.* 1989;20:864-70.
128. Lyden PD, Lau GT. A critical appraisal of stroke evaluation and rating scales. *Stroke.* 1991;22:1345-52.
129. Goldstein LB, Bertels C, Davis JN. Interrater reliability of the NIH Stroke Scale. *Arch Neurol.* 1989;46:660-2.
130. Goldstein LB, Samsa G. Reliability of the national Institutes of Health Stroke Scale. *Stroke.* 1997;28:307-10.
131. Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KMA, Mascha EJ, Levine S, et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. *Stroke.* 1994;25:2220-6.
132. Adams Jr HP, Davis PH, Leira EC, Chang C, Bendixen BH, Clarke WR, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology.* 1999;53:126-31.
133. Schmulling S, Grond M, Rudolf J, Kiencke P. Training as a prerequisite for reliable use of the NIH Stroke Scale. *Stroke.* 1998;29:1258-9.
134. The International Electronic Education Network. NIH Stroke Scale International. Available from: [www.nihstrokescale.org](http://www.nihstrokescale.org). [cited from: 2012 sep. 29].
135. Cincura C, Pontes-Neto OM, Neville IS, Mendes HF, Menezes DF, Mariano DC, et al. Validation of the National Institutes of Health Stroke Scale, Modified Rankin Scale and Barthel Index in Brazil: the role of cultural adaptation and structured interviewing. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27:119-22.

136. Wolfe CD, Taub NA, Woodrow EJ, Burney PG. Assessment of scales of disability and handicap for stroke patients. *Stroke*. 1991;22:1242-4.
137. van Swieten JC, Koudstall PJ, Visser MC, Schouten HJA, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19:604-7.
138. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over de age of 60: prognosis. *Scott Med J*. 1957;2:200-15.
139. Banks JL, Marotta CA. Outcomes Validity and Reliability of the Modified Rankin Scale: implications for stroke clinical trials. A Literature Review and Synthesis. *Stroke*. 2007;38:1091-6.
140. Tomasello F, Mariani F, Fieschi C, et al. Assessment of interobserver differences in the Italian multicenter study on reversible cerebral ischemia. *Stroke*. 1982;13:32-4.
141. Lai SM, Duncan PW. Stroke recovery profile and the Modified Rankin assessment. *Neuroepidemiology*. 2001;20:26-30.
142. Wilson JTL, Hareendran A, Hendry A, Potter J, Bone I, Muir KW. Reliability of the modified Rankin Scale across multiple raters: benefits of a structured interview. *Stroke*. 2005;36:777-81.
143. Quinn TJ, Lees KR, Hardemark HG, Dawson J, Walters MR. Initial experience of a digital training resource for modified Rankin scale assessment in clinical trials. *Stroke*. 2007;38(8):2257-61.
144. Bruno A, Akinwuntan AE, Lin C, Close B, Davis K, Baute V, et al. Simplified Modified Rankin Scale Questionnaire: reproducibility over the telephone and validation with quality of life. *Stroke*. 2011;42:2276-9.
145. Gresham GE, Phillips TF, Wolf PA, McNamara PM, Kannel WB, Dawber TR. Epidemiologic profile of long-term stroke disability: the Framingham Study. *Arch Phys Med Rehabil*. 1979;60:487-91.
146. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J*. 1965;14:61-5.
147. Collin C, Wade DT, Davies S, Horne V. The Barthel ADL Index: a reliability study. *Int Disabil Stud*. 1988;10:61-3.
148. Shah S, Vanclay F, Cooper B. Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation. *J Clin Epidemiol*. 1989;42(8):703-9.
149. Sulter G, Steen C, de Keyser J. Use of the Barthel Index and Modified Rankin Sclae in Acute Stroke Trials. *Stroke*. 1999;30:1538-41.



150. Shinar D, Gross CR, Bronstein KS, et al. Reliability of the activities of daily living scale and its use in the telephone interview. *Arch Phys Med Rehabil.* 1987;68:723-8.
151. Brown EB, Tietjen GE, Deveshwar RK, et al. Clinical stroke scales: an intra and interscale evaluation. *Neurology.* 1990;40S1:352-55.
152. Wade DT, Hewer RL. Functional abilities after stroke: measurement, natural history, and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psych.* 1987;50:177-82.
153. Granger CV, Dewis LS, Peters NC, Sherwood CC, Barnett J. Stroke rehabilitation: analysis of repeated Barthel Index measures. *Arch Phys Med Rehabil.* 1979;60:14-7.
154. Granger CV, Hamilton BB, Gresham GE, Kramer AA. The stroke rehabilitation outcome study part II: relative merit of total Barthel Index score and a four-item subscore in predicting patient outcomes. *Arch Phys Med Rehabil.* 1989;70:100-3.
155. Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol.* 2006;5(7):603-12.

## ARTIGO EM INGLÊS

### **Early Mobilization in Ischemic Stroke: A Pilot Randomised Trial of Safety and Feasibility in a public Hospital in Brazil**

Author's names:

Simone Poletto Gobbato<sup>1,2</sup>, MSc

Letícia Costa Rebello<sup>1</sup>, MD

Maria Júlia Monteiro Valença<sup>1</sup>, MD

Daniele Rossato<sup>1</sup>, MSc

Andrea Garcia Almeida<sup>1,2</sup>, MD, MSc

Rosane Brondani<sup>1</sup>, MD, MSc

Márcia Lorena Fagundes Chaves<sup>1</sup>, MD, PhD

Luiz Antônio Nasi<sup>1</sup>, MD, MSc

Sheila Cristina Ouriques Martins<sup>1,2</sup>, MD, PhD

Author's affiliations:

<sup>1</sup>Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Porto Alegre, Brazil

<sup>2</sup>Hospital Moinhos de Vento – Porto Alegre, Brazil

Short title: Early Mobilization in Ischemic Stroke

Complete address for correspondence:

Simone Poletto Gobbato, Rua Felipe Camarão, 241/201, Bairro Bom Fim, 90035-141

Porto Alegre, RS, Brazil. Phone: 555199823387, FAX: 555133919416

E-mail: sissipoletto@hotmail.com

Word count: title (characters with spaces) = 121; abstract = 294; paper = 3792

Table count: 3

Figures: 1

**Key words:** stroke, rehabilitation, physical therapy, early mobilization.

## ABSTRACT

**Background:** There are still doubts about the effect of early mobilization after acute stroke but studies suggest it may contribute to improve outcomes. The aim was to establish the feasibility and safety of early mobilization in patients with acute ischemic stroke treated at a public University Hospital in Brazil.

**Methods:** This is a pilot study of a controlled trial with blinded outcome, comparing early mobilization in ischemic stroke (beginning between 24 and 48 hours after symptom onset) with routine physical therapy performed at the hospital (standard care). The primary outcome was time to first mobilization, total time of mobilization, complications occurred during early mobilization, falls and death within 3 months and medical complications of immobility.

**Results:** We randomized 37 patients (mean age 65, mean NIH score 11). The Treatment Group (TG) received mobilization earlier ( $p=0.001$ ) and more frequent than the Control Group (CG) ( $p<0.0001$ ). Only 5 patients in the CG (26%) had performed physical therapy during hospitalization. There were no complications associated with early mobilization, such as symptomatic hypotension or worsening of neurological symptoms. None patients fell within 3 months in both groups. The proportion of patients who had complications of immobility (pneumonia, pulmonary embolism and deep vein thrombosis) and mortality was similar in both groups. At 3 months there was no significant statistically difference between groups on functional independence, minimal or no disability and activities of daily living independence (modified Barthel Index  $\geq 85$ ).

**Conclusions:** This study demonstrates the safety and feasibility of early mobilization in acute ischemic stroke in a public hospital in Brazil. It was possible establish the treatment protocol even in the emergency room and in general hospital areas, in any degree of stroke severity, without complications. We await the results of the definitive RCT to evaluate the effectiveness of the intervention.

## BACKGROUND

Stroke is the second leading cause of death and the leading cause of disability worldwide [1-4]. A year after stroke, one third of patients will die and another third will be unable to perform activities of daily living (ADL) [5]. In the first 30 days, approximately 50%

of deaths are due directly from stroke and the other 50% are due to complications caused by immobility (pneumonia and venous thromboembolism) [6].

The treatment in a Stroke Unit is highly effective in reducing disability and it is the only factor which has impact on mortality [7]. This is due to a standardized set of actions performed by an interdisciplinary team [7-9]. However, there is still an uncertainty about which individual aspects are responsible for this benefit. Rehabilitation is an important component in this set of actions, especially early mobilization with out-of-bed activity, which potentially reduces complications due to immobility [9,10].

Several guidelines recommend the beginning of physical therapy as soon as possible [11,12], once the patient is considered stable. However, this ideal moment remains unknown [8]. There are still doubts about the effect of early mobilization in decreasing blood flow in the penumbra area [13,14], and also regarding the interruption of vital signs monitoring, especially in patients who received thrombolytic therapy. Clinical trials have been conducted but with a small number of subjects and with contradictory results [15-17].

Brazil is the only country with more than 100 million people that offers free healthcare to the entire population. But the quality of care, especially in the rehabilitation field, remains poor. This is due to lack of human resources in hospitals, lack of a specific units to treat stroke and missing literature data that supports an institutional policy to change care [18].

In 2012 the Brazilian Ministry of Health launched a new policy to encourage the organization of stroke care in both acute treatment and rehabilitation [19]. Hospitals with organized Stroke Units, including thrombolytic therapy and interdisciplinary team, began to receive greater resources to serve these patients. However, due to the high incidence of stroke and the need for better use of resources in the public health system, it is fundamental to prove the effectiveness of different interventions in the Stroke Unit, especially in the rehabilitation field.

To evaluate the benefit of early mobilization in ischemic stroke we have conducted a randomized clinical trial (RCT) comparing this treatment initiated within 48 hours after stroke with routine physical therapy that is usually performed at the hospital (standard care). In this pilot study, our aim was to establish the feasibility and safety of early mobilization in patients with acute ischemic stroke treated at a public University Hospital in Brazil.

## METHODS

We performed a randomized, controlled trial with blinded outcome, comparing early mobilization in ischemic stroke, beginning between 24 and 48 hours after symptom onset, with routine physical therapy performed at the hospital. In this pilot study, we present an analysis of the feasibility and safety of this intervention. Our main goals were:

1. Describe the usual pattern of physical therapy treatment in a public hospital in Brazil;
2. Evaluate the feasibility of early and frequent mobilization in a public hospital in Brazil;
3. Evaluate the safety of early mobilization by evaluating clinical and neurological complications during this procedure and through mortality at 3 months, comparing to the group of routine physical therapy;
4. Evaluate the frequency of complications due to immobility between the two groups (pneumonia, deep vein thrombosis - DVT, pulmonary embolism- PE);
5. Come up with a change in the routine treatment of physical therapy in acute stroke patients treated at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

### Population

We included patients >18 years with a diagnosis of ischemic stroke within 48 hours of symptoms onset, confirmed by cerebral CT or MRI and admitted to the Emergency Department of Hospital de Clinicas de Porto Alegre (Acute Vascular Unit or General Emergency) from monday through friday during the period from march to november 2012. In addition to these criterias, it was necessary for inclusion: clinical and hemodynamic stability (Systolic Blood Pressure between 120-220 mmHg, Oxygen saturation > 92% with or without supplementation, heart rate between 60 and 100 bpm, body temperature < 38 ° C and respiratory frequency < 25), Glasgow coma score > 8, Modified Rankin Scale score (mRS) ≤ 3 and actual motor deficit and/or ataxia measured by the NIHSS. Patients with a diagnosis of hemorrhagic stroke or transient ischemic attack (TIA), history of progressive neurological disease, acute coronary disease, decompensated cardiac or respiratory failure were excluded.

### Study Site

The study was conducted at the Hospital de Clinicas de Porto Alegre, a public university hospital in south of Brazil. After the initial assessment of emergency physician, all stroke patients are evaluated by a stroke neurologist with previously established protocols

and the patient is followed from emergency room until discharge by the stroke team. Whenever possible, patients with acute stroke are admitted at the Vascular Unit, a physical area inside the emergency department, with 9 monitored beds and trained staff to treat all acute vascular diseases: stroke, acute coronary syndrome, pulmonary embolism and acute aorta diseases. This unit is supported by neurology residents and stroke neurologists 24 hours a day. When there is no vacancy in the Vascular Unit, less severe patients are treated at the general emergency area (also supported by neurologists but without monitoring and specialized care). After clinical stability the patient is removed from the Vascular Unit to the general emergency area while waiting for a further removal to inpatient unit. Demographic data, risk factors, clinical findings upon arrival, prior functional status (mRS), National Institute of Health Stroke Scale - NIHSS, stroke characteristics and its treatment, treatment times and general complications of stroke are prospectively collected on all patients with stroke, which are followed in a cohort.

### **Procedures**

Randomization was performed using the electronic system Randomization.com, stratified by blocks of varying sizes (blocks 2,4,6), performed by a professional not involved in the study. After obtaining consent from the patient or legal representative, patients were randomized into 2 groups (treatment and control), and the allocation of these groups were stored in an opaque, sealed and sequentially numbered envelope.

### **Intervention**

Patients randomized to the treatment group (TG) performed the Early Mobilization Program, initiated between 24 and 48 hours of symptoms onset for previously trained physiotherapists, focusing on sitting out of bed in a chair with arms or standing (whenever possible and as soon as possible) and based on functional training and motor relearning, according to the Bobath concept [20]. The exercises were performed bilaterally in a number of at least five replicates for each joint and each exercise, emphasizing the patient's deficit in the impaired side [21]. In addition, patients and their families received a manual prepared for the study, with guidance on positioning in bed and exchanges posture for use at home after discharge. Patients from the TG group were mobilized five times a week, once a day, lasting about 30 minutes each session, in addition to sitting out of bed when possible (minimum 30 minutes). The session time (in minutes) and number of sessions were recorded. The

appointments were made until patient discharge or until the 14th treatment day (whichever occurred first), regardless of where the patient was located.

Patients randomized to the control group (CG) underwent the standard hospital routine treatment with conventional physical therapy performed when requested by staff, usually after the patient transfer to the inpatient area. Physical therapy varied according to the patient's needs and the availability of physical therapy team, including global motor exercises for limbs, ordinarily in bed. The duration of physical therapy was approximately 15 minutes, once patients with impaired respiratory function is considered a priority. We also recorded the mobilization time in minutes and number of sessions in these patients (only motor activities).

### **Blinding**

Patients were informed that they would begin physical therapy on the first day of the assessment (treatment group) or follow the hospital routine (control group). Baseline and post-intervention measures were performed by a research assistant blind to group allocation. No records were made in the hospital's electronic medical record on which group the patient belonged to keep assessment blinding for tracking neurologist.

### **Patient evaluation**

In addition to demographic and clinical data collected routinely for all patients with stroke, for this study we have evaluated the time between symptoms onset and the first mobilization, total time of mobilization and the factors that have limited mobilization. Also, all adverse events that could be related to the procedure under study were reported (development of symptomatic hypotension - presyncope or syncope, and worsening of neurological deficit during physical therapy) and frequency of falls during hospitalization and within 3 months.

The severity of neurologic deficit on admission was assessed by the NIHSS. The outcome measures were taken by another neurologist blinded to the given treatment. The NIHSS and mRS (functional outcome) were accessed in 14 days (or at discharge, whichever occurred first) and at 3 months. The functionality in ADL was measured by the Modified Barthel Index (mBI) at 3 months.

**Outcome Measures:**

The primary outcome measures of the final randomized clinical trial will be functional independence at 3 months (mRS 0-2) and mortality.

In this pilot study our goal was to evaluate the feasibility and safety of the intervention in patients with acute stroke in a public hospital in Brazil.

The primary endpoints in feasibility were:

- a. Time to first mobilization;
- b. Total time of motor physical therapy.

The primary safety endpoints were:

- a. Complication occurred during early mobilization (first 48 hours): symptomatic hypotension (syncope or pre-syncope) or neurological worsening (defined as any worsening on the NIHSS);
- b. falls during hospitalization period and within 3 months;
- c. medical complications related to immobility (pneumonia, PE and DVT) at 3 months;
- d. Death within 3 months.

Secondary outcomes were measured at 3 months: mRS 0-1, mRS 0-2, mean NIHSS score and mBI  $\geq$  85.

**Statistical Analysis**

The sample size calculated for the randomized clinical trial was 164 patients (82 in each group), with a 80% power and a significance level of 5% to find a 20% difference between groups. For this pilot study, we estimated that it would take at least 20 patients, with a 80% power (at the 5% level) to detect a doubling of mobilization time. Quantitative data were presented as mean and standard deviation for normally distributed variables and medians and interquartile ranges for nonparametric variables, and compared using the Student's T test and Mann Whitney, respectively. Categorical variables were expressed as proportions and were compared by Chi-Square or Fisher when necessary. Logistic Regression Analysis was used to investigate whether the intervention influenced the stroke outcome at 3 months adjusted for premorbid mRS, age and NIHSS score. The significance level used in the study was 5% and analyzes were performed using SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 16.0 for Windows.



## **Ethical Aspects**

The study was approved by the Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre and is registered in Clinical Trials with the identification number NCT01694992.

## **RESULTS**

During the recruitment phase, 271 patients with ischemic stroke were admitted to the Emergency Department of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Two hundred and thirty-two patients did not meet the criteria to participate in the study, being the main reason the late arrival to the hospital after 48 hours of symptom onset.

A total of 37 patients were studied, 18 were in the treatment group (early mobilization) and 19 in the control group (standard care). The development of the study is shown in Figure 1.

The demographic and clinical characteristics and risk factors of the 37 patients studied were similar in both groups as shown in Table 1, except for the trend to a higher prevalence of diabetes in the CG. In both groups, the prevalence of caucasians was 94%. On admission, 6 patients had prior mRS above 1 (4 in the TG and 2 in the CG,  $p = 0.66$ ). Six patients in the TG and 3 CG had impaired mobilization prior to stroke, such as chronic pulmonary obstructive disease, gonarthrosis, hip osteosynthesis performed a month before, brachial plexus injury and congestive heart failure. In total, 13 patients underwent thrombolysis, 6 in the TG and 7 in the CG.

## **Primary Outcomes**

### ***Feasibility***

The TG received mobilization earlier and more frequent than the CG (Table 2). The median time between stroke and the first mobilization was 43 hours compared to 72 hours in the CG and the total mobilization during the period of hospitalization in TG was 135 minutes (IQR 85-213 min.) compared to zero mark in the CG (IQR 0-50 min.). Only two patients did not initiate early mobilization in the TG within the first 48 hours. Moreover, only 5 patients in the CG (26%) had performed physical therapy during hospitalization, with an average duration of 15 minutes per session. After hospital discharge, 57% of patients in the TG and 37% in the CG underwent physical therapy sessions ( $p = 0.28$ ). In TG patients had more

activities out of bed when compared to the CG, initiating activities still in the emergency department. Only the 5 patients who received physical therapy in the CG left the bed, while all the others remained confined to bed during hospitalization.

### ***Safety***

There were no complications associated with early mobilization, such as symptomatic hypotension or worsening of neurological symptoms. No patient fell on the ground within 3 months in both groups.

On Table 3 are presented clinical outcomes results. The proportion of patients who experienced complications related to immobility (pneumonia, PE and DVT) within 3 months after stroke was similar in both groups. The 3 months mortality was similar in both groups.

### **Secondary Outcomes**

There was no significant statistically difference between the two groups in terms of functional independence (mRS 0-2), regarding minimal or no disability (mRS 0-1) and the NIHSS in the evaluation of 14 days and 3 months (table 3). There was a trend toward better functional recovery at 3 months in the treatment group when the analysis excluded patients with previous mRS > 0, with mRS 0-1 in 33% at TG compared to 7% in the CG,  $p = 0.08$ . In the 3 months evaluation, both groups had similar median in mBI, as well as the proportion of patients with  $mBI \geq 85$  (mild dependence or independence). After adjusted for the baseline characteristics (age, NIHSS and premorbid mRS) there was no difference in the outcome measures between groups (Logistic Regression Analysis).

The program of early and frequent mobilization used in this study will be implemented in May 2013 as routine hospital care for acute stroke patients in the recently inaugurated Stroke Unit, with an additional 10 beds, at Hospital de Clinicas de Porto Alegre.

## **DISCUSSION**

The primary objective of this pilot study was achieved, demonstrating that early mobilization, between 24 and 48 hours of stroke is feasible and safe in an emergency department of a university public hospital. The average monthly enrollment of patients was higher than the other clinical trials of early mobilization [16-18], demonstrating the feasibility of the study in the emergency department of a public hospital with high number of patients

and several concomitants clinical trials. Early mobilization, including out-of-bed activity, was possible because there was an adaptation on the Vascular Unit, by placing an armchair and support of nurse and physical therapy team to study. Safety was verified by no occurrence of symptomatic hypotension, stroke progression or increase in deaths in TG compared to CG.

## **Primary Outcome**

### ***Feasibility***

Currently, there are 3 phase II RCT that evaluated early mobilization initiated within 24 hours of acute stroke. The study in Australia AVERT II (71 patients) [15] and VERITAS in the UK (32 patients) [16] evaluated the safety and feasibility of a protocol of early mobilization started in the first 24 hours after stroke. The Norwegian study AKEMIS (56 patients) [17] compared a group that had mobilization started within 24 hours (TG) and another group which has began between 24 and 48 hours. In all 3 studies, all patients of CG underwent daily physical therapy, and to TG individuals of AVERT and VERITAS, were added early and daily out-of-bed activities, several times a day. In our study, the standardized program for patients of TG included physical therapy sessions daily with leaving the bed and early walking (between 24 and 48 hours), while patients in the control group (who represented the hospital routine) had no physical therapy routine, except by order of ventilatory complications or more severe stroke. In the CG the majority of patients did not leave the bed. Despite Australia have a well-organized stroke care, an observational study conducted in 5 Stroke Units showed that patients who have suffered acute stroke spend most of the time idle in bed, more than 60% of the time alone, only 28% sat out of bed and only 13% performed some activity that could prevent complications and improve mobility and function [22].

The beginning of the first patient mobilization was significantly lower in TG (43h, IQR 28-48 vs 72h, IQR 61-108,  $p = 0.0001$ ), as occurred in the previous 3 RCT (AVERT: 18.1h vs 30.8h; VERITAS: 27.3h vs 32h; AKEMIS: 13.1h vs 33.3h). The number of sessions and length of therapy were also higher in TG. However, unlike the protocol of early mobilization of patients in AVERT study, where patients in the TG should be mobilized from 3 to 4 times a day, in this study we defined that patients in the TG would perform mobilization only once a day, due to difficulties in human resources at the hospital.

### ***Safety***

As in our study, other studies have also demonstrated that the early mobilization after stroke does not cause symptomatic hypotension. This probably occurs due to an increase in sympathetic response generated by the stress of the ischemic lesion [23]. As in other RCT, there was no increased risk of falls [15,16]. No patient had worsening of neurological deficit during the treatment. Although hypothetically reduced perfusion may occur in the lasting penumbra area (which can extend up to 48 hours of stroke onset) [24,25] when the patient is placed in the supine position early, there is currently no scientific evidence that this has repercussions on functional outcomes.

An association between early mobilization and the reduce in the number of complications secondary to immobility is not proven [26,27]. We found similar results in both groups, as well as studies AKEMIS and AVERT. However, in the VERITAS study, patients in the TG had fewer complications, as well as the Diserens et al. (2011) study [28] where patients in the TG (52 hours after stroke onset) showed a significant reduction in the number of severe complications when compared to group mobilized 7 days later (2/25, 8% vs 8/17, 47%,  $p < 0.006$ ).

The proportion of deaths was similar in both groups, indicating that early mobilization between 24 and 48 hours of stroke may be safe, as occurred in other RCT [15-17].

### **Secondary Outcomes**

This pilot study did not have sufficient power to evaluate whether the program of early and frequent mobilization results in better neurological outcome. Nevertheless, when excluded patients with prior impairment, there was a trend toward better functional outcome in TG. The proportion of patients with mRS 0-2 was similar in both groups, as well as the degree of dependence in ADL and the degree of neurological deficit, similar findings to other studies [15,16] that although had some trends of showing better results for either group, had no power to demonstrate this difference being statistically significant. Only AKEMIS study [17], which included patients with no prior neurological deficit, the degree of neurological improvement was greater in the treated group between 24 and 48 hours than in group mobilized within the first 24 hours. Like ours, other studies, also included patients with mRS below 3 [15] or 2 [16] which may have contributed to worse functional outcomes at 3 months. In our study most subjects had prior disabilities at admission in the TG ( $mRS \leq 3$ ), although the difference was not statistically significant.

## **Limitations**

One limitation of the study was the amount and frequency of physical therapy delivered to patients in the TG which differs considerably from other RCT. The mobilization program in our study was similar to those applied in the CG of other studies. Although the early out-of-bed activity in the TG has been prioritized, due to structural difficulties of the service, not all individuals were able to leave the bed or to walk early. Despite these limitations, the TG received mobilization much larger than CG, which represents the usual routine rehabilitation in most public hospitals in the country. The ideal amount of rehabilitation after acute stroke is still unknown, but the average time and duration suggested reducing death and disability is 45 minutes, 5 times a week and treated at a Stroke Unit [29-31]. Another limitation is that not only patients at the Vascular Unit were recruited, but also those who were at the general hospital area, unlike the other RCT, where all individuals are treated in a standard Stroke Unit, although not all existing Stroke Units are the same [32]. Patients located in general hospital area were included because it still represents the stroke care in most hospitals in Brazil, which since 2008 is implementing stroke units and in most large scale since 2012. The small sample size is another limitation, since it reduces the statistical power needed to demonstrate the effect of the intervention. However, the patient recruitment is still being performed to reach the calculated sample size for the definitive RCT.

## **CONCLUSION**

Early mobilization is a simple intervention that may be performed by a physical therapist aided by multiple components of the stroke team. It can be administered in a large number of stroke patients and studies that aim to demonstrate its feasibility, safety and effectiveness are mandatory. Although this study was not able to prove the effectiveness of this intervention it confirms the results of previous studies regarding its safety and feasibility. Despite the difficulties, it was possible to start early mobilization, even in the emergency room, in any degree of stroke severity, without complications. Unlike other studies, which were conducted in a standard Stroke Unit, ours confirms the feasibility even in a public hospital with a high demand of patients, not only in patients located at the Stroke Unit, but also in general hospital areas. This study also helps to settle a change in the routine care at Hospital de Clinicas de Porto Alegre, with rehabilitation treatment adapted to the reality of public health in Brazil, and therefore can be implemented in other hospitals with limited

resources in low and medium income countries. We await the results of the definitive RCT to evaluate the effectiveness of the intervention.

### **Acknowledgements**

We are grateful to the Acute Vascular Unit and Emergency Room patients and staff who made this study possible. Fund to encourage research and events at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE/HCPA) provided financial support. Neither funder had any involvement in the planning, conduct or reporting of the trial.

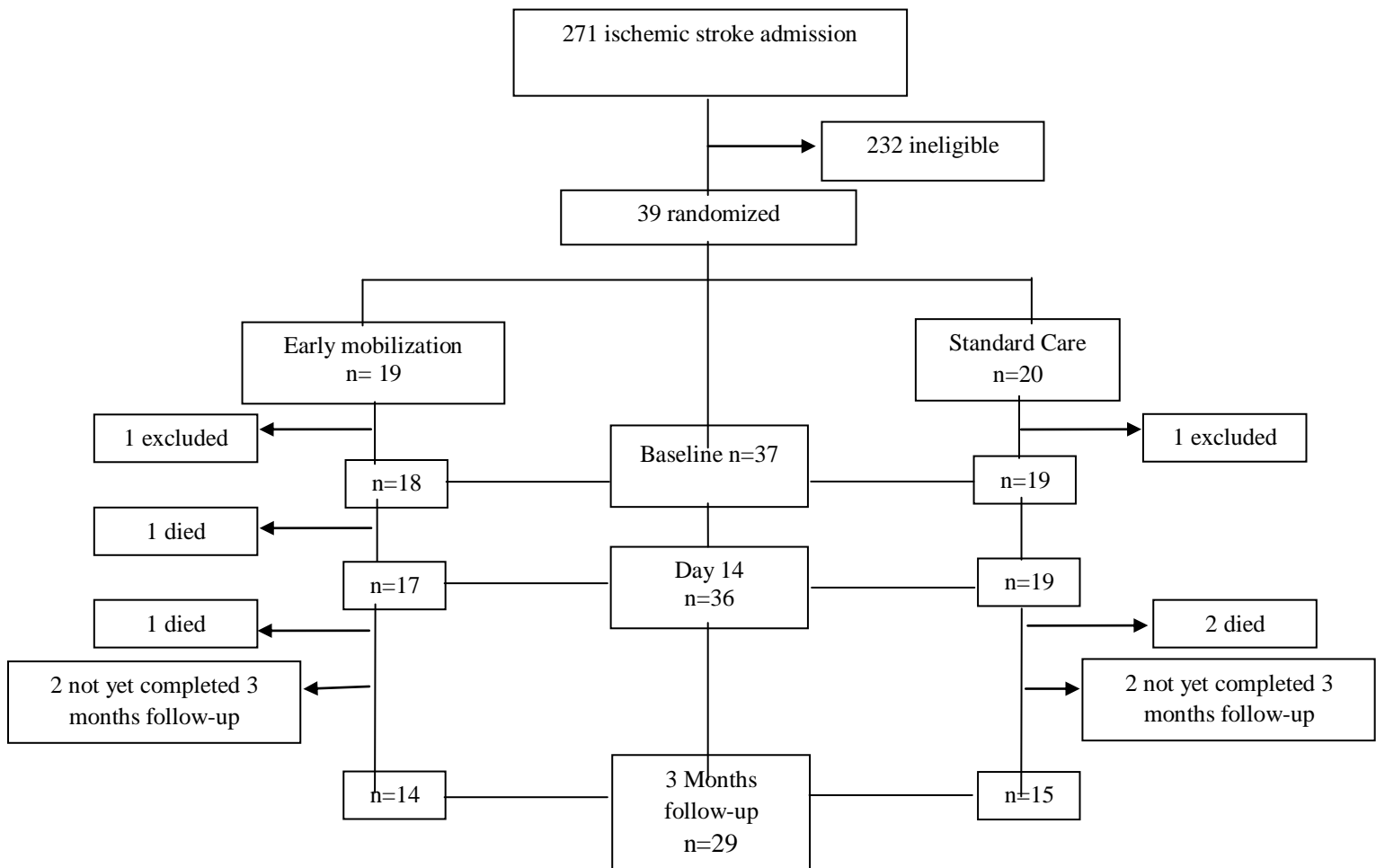
### **REFERENCES**

- 1 Pontes-Neto OM, Silva GS, Feitosa MR et al. Stroke awareness in Brazil: alarming results in a community based study. *Stroke*.2008;39:292-296.
- 2 Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of diseases and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*.2006; 367:1747–57.
- 3 Bonita R, Mendis S, Truelsen T, Bogousslavsky J, Toole J, Yatsu F. The Global Stroke Initiative. *Lancet Neurol*.2004;3:391–93.
- 4 Lavados PM, Hennis AJ, Fernandes JG, et al. Stroke epidemiology, prevention, and management strategies at a regional level: Latin America and the Caribbean. *Lancet Neurol*.2007;6:362–372.
- 5 Thrift AG, Dewey HM, Macdonell RAL, McNeil JJ, Donnan GA. Stroke incidence on the east coast of Australia: the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Stroke*. 2000;31:2087-92.
- 6 Bamford J, Dennis M, Sandercock P et al. The frequency, causes and timing of death within 30 days of a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.1990;53:825-829.
- 7 Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organized inpatient (stroke Unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4): CD000197.
- 8 Bernhardt J, Indredavik B, Langhorne P. When should rehabilitation begin after stroke? *Int J Stroke*. 2013; 8:5-7.
- 9 Duncan PW, Zorowitz R, Bates B, Choi JY, Glasberg, JJ, Graham GD, et al. Management of Adult Stroke Rehabilitation Care: a clinical practice guideline. *Stroke*. 2005;36:e100-e143.

- 10 Indredavik B; Bakke F; Slørdahl SA; Rokseth R; Håheim LL. Treatment in a Combined Acute and Rehabilitation Stroke Unit: which aspects are most important? *Stroke*. 1999;30:917-23.
- 11 Adams Jr. HP, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007;38:1655-1711.
- 12 The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 25:457– 507.
- 13 Diserens K; Michel P; Bogousslavsky J. Early Mobilisation after Stroke: review of the literature. *Cerebrovasc Dis*. 2006;22:183-90.
- 14 Wojner-Alexander AW, Garami Z, Chernyshev OY, Alexandrov AV. Heads down: flat positioning improves blood flow velocity in acute ischemic stroke. *Neurology*. 2005;64:1354-57.
- 15 Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, Collier J, Donnan G. A Very Early Rehabilitation Trial for Stroke (AVERT) - Phase II Safety and Feasibility. *Stroke*. 2008;39:390-96.
- 16 Langhorne P, Stott D, Knight A, Bernhardt J, Barer D, Watkins C. Very Early Rehabilitation or Intensive Telemetry after Stroke: a pilot randomised trial. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29:352-60.
- 17 Sundseth A, Thommessen B, Ronning OM. Outcome after mobilization within 24 hours of acute stroke: a randomized controlled trial. *Stroke*. 2012;43:2389-94.
- 18 Ministério da Saúde – DATASUS. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?idb2010/c08.def>. [acesso em: 2012 ago. 20].
- 19 Ministério da Saúde. Portaria 665 de 12 de Abril de 2012. Dispõe sobre os critérios de habilitação dos estabelecimentos hospitalares como Centro de Atendimento de Urgência aos Pacientes com Acidente Vascular Cerebral, no âmbito do Sistema Único de Saúde, institui o respectivo incentivo financeiro e aprova a Linha de Cuidados em AVC. Brasília; 2012.
- 20 Davies PM. *Passos a Seguir: um manual para o tratamento da hemiplegia no adulto baseado no conceito de K e B. Bobath*. São Paulo: Manole; 1996.
- 21 Morris PE, Goad A, Thompson C, Taylor K, Harry B, Passmore L, et al. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2008;36:2238-43.

- 22 Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, Donnan G. Inactive and Alone: physical activity within the first 14 days of acute stroke unit care. *Stroke*. 2004;35:1005-09.
- 23 Panayiotou B, Reid J, Fotherby M, Crome P. Orthostatic haemodynamic responses in acute Stroke. *Postgrad Med J*. 1999;75:213-18.
- 24 del Zoppo GJ, Sharp FR, Heiss WD, Albersn GW. Heterogeneity in the penumbra. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011;31(9):1836-51.
- 25 Heiss WD, Huber M, Fink GR, Herholz K, Pietrzyk U, Wagner R, et al. Progressive derangement of periinfarct viable tissue in ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1992;12(2):193-203.
- 26 Indredavik B; Bakke F; Slørdahl SA; Rokseth R; Håheim LL. Treatment in a Combined Acute and Rehabilitation Stroke Unit: which aspects are most important? *Stroke*. 1999;30:917-23.
- 27 Warlow C, Ogston D, Douglas AS. Deep venous thrombosis of the legs after strokes. Part I—incidence and predisposing factors. *BMJ*. 1976;1:1178-81.
- 28 Diserens K, Moreira T, Hirt L, Faouzi M, Grujic J, Bieler G, et al. Early mobilization out of bed after ischemic stroke reduces severe complications but not cerebral blood flow: a randomized controlled pilot trial. *Clin Rehabil*. 2011;26(5):451-59.
- 29 Langhorne P, Pollock A, The Stroke Unit Trialists' Collaboration. What are the components of effective stroke unit care? *Age and Ageing*. 2002;31(5):365-71.
- 30 Cumming TB, Thrift AG, Collier JM, Churilov L, Dewey HM, Donnan GA, et al. Very Early Mobilization After Stroke: fast-tracks return to walking. Further Results From the Phase II AVERT Randomized Controlled Trial. *Stroke*. 2011;42:153-58.
- 31 Langhorne P, Wagenaar R, Partridge C. Physiotherapy after stroke: more is better? *Physiother Res Int*. 1996;1:75-88.
- 32 Bernhardt J, Chitravas N, Meslo IL, Thrift AG, Indredavik B. Not All Stroke Units Are the Same: a comparison of physical activity patterns in Melbourne, Australia, and Trondheim, Norway. *Stroke*. 2008;39:2059-65.





**Figure 1.** Enrollment diagram. Intervention period and key assessment time points are shown

**Table 1. Clinical and Demographic Features of Treatment Group (TG - Early Mobilization) and Control Group (CG - Standard Care)**

	<i>TG</i> <i>n= 18</i>	<i>CG</i> <i>n=19</i>	<i>P value</i>
<b>Demographic features</b>			
Age (mean $\pm$ SD)	64 ( $\pm$ 18)	66 ( $\pm$ 16)	0.76
Female	12 (67%)	12 (63%)	0.82
<b>Stroke risk factors:</b>			
Hypertension	13 (72%)	14 (74%)	0.92
Diabetes	2 (11%)	7 (37%)	0.07
Hypercholesterolemia	4 (22%)	2 (11%)	0.12
Smoking	7 (28%)	6 (26%)	0.79
Congestive Heart Failure	4 (22%)	4 (21%)	0.93
Ischemic Heart Disease	3 (17%)	4 (21%)	0.73
Atrial Fibrillation	3 (17%)	5 (26%)	0.69
Obesity	4 (22%)	2 (11%)	0.41
Sedentarism	17 (94%)	17 (90%)	1.00
Previous Stroke or TIA	5 (28%)	2 (11%)	0.18
Pre-morbid modified Rankin Score:			0.66
mRS 1	2 (11%)	1 (5%)	
mRS 2	1 (6%)	0	
mRS 3	1(6%)	1(5%)	
<b>Baseline NIHSS score (mean <math>\pm</math> SD)</b>			
Mild (0-5)	6	5	0.71
Moderate (6-11)	6	6	
Moderately severe (12-18)	3	6	
Severe (>18)	3	2	
<b>Stroke location and subtype</b>			
Stroke side (Left)	13 (68%)	47%	0.25
Anterior Circulation	15 (82%)	14 (83%)	0.39
<b>Factors Limiting Mobilization:</b>			
Respiratory	2	1	0.27
Lower Limb	1	1	
Upper Limb	1	0	
Other (CHF)	2	1	
<b>Thrombolytic Treatment</b>			
	6 (33%)	7 (37%)	0.82

TG indicates treatment group e CG indicates control group; SD, standard deviation; TIA, transient ischemic accident; CHF, Congestive Heart Failure; mRS, modified Rankin Scale; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale. Results are n and (%), unless indicated otherwise

**Table 2. Mobilization Measures**

	<b>TG</b> <i>n= 18</i>	<b>CG</b> <i>n=19</i>	<i>P value</i>
Time from stroke onset to first mobilization (hours, median, IQR)	43 (28-48)	72 (61-108)	0.001
Total time of Mobilization (minutes, median, IQR)	135 (85-213)	0 (0-50 min)	<b>&lt;0.0001</b>
Number of Physical therapy sessions (median, IQR)	4.5 (3-7)	0 (0-3)	<b>&lt;0.0001</b>
Number of out-of-bed activity (mean $\pm$ SD)	4.2 $\pm$ 2.3	0.26 $\pm$ 0.73	<b>&lt;0.0001</b>
Number of out-of-bed activity in emergency department (mean $\pm$ SD)	2.6 $\pm$ 1.9	0.21 $\pm$ 0.53	<b>&lt;0.0001</b>

TG indicates treatment group e CG indicates control group; SD, standard deviation; IQR, interquartile range.

**Table 3. Clinical Outcomes: Treatment Group versus Control Group**

	<i>TG</i>	<i>CG</i>	<i>P value</i>
14 days	<i>n= 18</i>	<i>n=19</i>	
3 months	<i>n=16</i>	<i>n=17</i>	
<b>Complications at 3 months</b>			
Pneumonia	3 (18%)	2 (12%)	0.5
Deep Venous Thrombosis	0	0	
Pulmonary Embolism	0	0	
<b>Mortality at 3 months</b>	2 (13%)	2 (12%)	0.68
<b>Neurological Impairment</b>			
NIHSS on admission (mean ± SD)	10 ± 7	11 ± 6	0.71
NIHSS 14d (mean ± SD)	7 ± 5.8	10 ± 7	0.20
NIHSS 3m (mean ± SD)	5.1 ± 6,3	5.5 ± 4.3	0.84
mRS 0 to 1 at 3m	4/16 (25%)	1/17 (6%)	0.33
mRS 0 to 1 at 3m excluding previous mRS > 0	4/12 (33%)	1/15 (7%)	0.08
mRS 0-2 at 3m	8/16 (50%)	9/17 (53%)	0.87
mBI 3m (median, IQR)	85 (30-100)	80 (65-90)	0.51
mBI ≥ 85	8/14 (57%)	7/15 (47%)	0.60
mBI ≥ 85 excluding previous mRS > 0	7/11 (64%)	6/13 (46%)	0.39
<b>Resource use</b>			
Intensive Care Unit Hospitalization	2 (11%)	2 (11%)	0.68
Length of Hospital Stay (median,IQR)	8 (5-14)	10 (4-25)	0.66

TG indicates treatment group e CG indicates control group;; mRS, modified Rankin Scale; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; mBI, modified Barthel Index; d, days; m, months; SD, standard deviation; IQR, interquartile range.

Results are n and (%), unless indicated otherwise.

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A maioria dos pacientes com AVC não recebe fisioterapia motora de rotina no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, um hospital público universitário no Brasil. Os poucos que receberam este tratamento, no presente estudo, iniciaram mais tardiamente, saíram pouco do leito e tiveram muito menor quantidade de fisioterapia do que o grupo de mobilização precoce.

Diferentemente dos demais estudos, que foram realizados em Unidades de AVC padrão, o presente estudo confirma a factibilidade da mobilização precoce mesmo em um serviço público de alta demanda e em pacientes atendidos dentro e fora da Unidade de AVC. Apesar das dificuldades encontradas, foi possível iniciar a mobilização precocemente e em maior quantidade (número de sessões e tempo total de mobilização), ainda no serviço de emergência, em qualquer grau de severidade do AVC.

A mobilização precoce foi segura, não havendo diferenças entre os dois grupos quanto à mortalidade e ao número de quedas em três meses e não houve complicações clínicas ou piora neurológica durante a intervenção.

Não houve diferença na frequência de complicações da imobilidade entre os dois grupos (broncopneumonia, trombose venosa profunda, embolia pulmonar).

Devido ao poder limitado do estudo piloto pela amostragem reduzida, não é possível concluir sobre o efeito do programa de mobilização precoce na evolução funcional dos pacientes com AVC agudo.

Os achados de segurança e exequibilidade contribuíram para estabelecer a mudança de rotina do serviço do Hospital de Clínicas, com o tratamento de reabilitação adaptado à realidade do serviço público de saúde e, portanto, podendo ser implementado em hospitais com poucos recursos em países de baixo e médio desenvolvimento.

Aguardamos os resultados do ECR definitivo para avaliar a efetividade da intervenção proposta.

## ANEXOS

## Anexo 1: ESCALA DE AVC DO NIH (NIHSS)

	DESCRIÇÃO	ESCORE
1a	Nível de consciência	0 – alerta 1 - sonolento 2 - obnubilado 3 – comatoso
1b	Orientação (perguntar mês e idade)	0 - responde ambas corretamente 1 - responde 1 corretamente 2 - não responde nenhuma
1c	Resposta a comandos	0 - obedece ambos corretamente 1 - obedece 1 corretamente 2 - não obedece
2	Olhar	0 - movimento horizontal normal 1 - paralisia parcial do olhar 2 - paralisia completa do olhar
3	Campo visual	0 - nenhum defeito 1 - hemianopsia parcial 2 - hemianopsia bilateral
4	Movimento facial	0 – normal 1 - paresia facial leve 2 - paresia facial parcial 3 - paralisia completa unilateral
5	Função motora membro superior 5a. Esquerdo 5b. Direito	0 - nenhuma queda 1 - queda antes de 5 segundos 2 - queda antes de 10 segundos 3 - nenhum movimento contra a gravidade 4 - nenhum movimento
6	Função motora membro inferior 6a. Esquerdo 6b. Direito	0 - nenhuma queda 1 - queda antes de 5 segundos 2 - queda antes de 10 segundos 3 - nenhum movimento contra a gravidade 4 - nenhum movimento
7	Ataxia	0 - sem ataxia 1 - ataxia em 1 membro 2 - ataxia em 2 membros
8	Sensibilidade	0 – normal 1 - perda sensitiva leve 2 - perda sensitiva severa

9	Linguagem	0 – normal 1 - afasia leve 2 - afasia severa 3 - mutismo ou afasia global
10	Articulação da fala	0 – normal 1 - disartria leve 2 - disartria severa
11	Extinção ou inatensão	0 – ausente 1 - leve - perda de 1 modalidade 2 - severa - perda de 2 modalidades

**ANEXO 2: ESCALA DE RANKIN MODIFICADA (mRS)**

<b>GRAU</b>	<b>DESCRIÇÃO</b>
0	<b>Sem sintomas</b>
1	<b>Nenhuma incapacidade significativa</b> , com capacidade para desempenhar todas as AVDs
2	<b>Incapacidade leve</b> , incapaz de realizar algumas atividades prévias de AVDs, mas com capacidade de cuidar de suas próprias atividades sem assistência
3	<b>Incapacidade moderada</b> , requerendo alguma ajuda, mas com capacidade de caminhar sem assistência
4	<b>Incapacidade moderadamente severa</b> , incapacidade de caminhar e para atender a própria necessidade do corpo sem assistência
5	<b>Incapacidade severa</b> , confinado ao leito, incontinente e requerendo cuidados e atenção de enfermagem constante
6	<b>Óbito</b>



**ANEXO 3: ÍNDICE DE BARTHEL MODIFICADO (mBI)**

ALIMENTAÇÃO	Totalmente Dependente	0
	Necessita de ajuda (para cortar)	5
	Independente	10
BANHO	Não pode executar sem assistência	0
	Executa sem assistência	5
TOALETE PESSOAL	Necessita de ajuda	0
	Lava o rosto, penteia cabelos e escova os dentes	5
VESTUÁRIO	Totalmente dependente	0
	Necessita de ajuda, mas faz pelo menos a metade da tarefa dentro de um período de tempo razoável	5
	Independente, amarra sapatos, fixa fivelas e coloca adaptações	10
CONTROLE DE INTESTINOS	Acidentes frequentes	0
	Acidentes ocasionais ou necessita auxílio com enema ou supositório	5
	Sem acidentes e independente no uso de enemas ou supositórios, se for necessário	10
CONTROLE DE BEXIGA	Incontinência ou necessidade de uso de cateter	0
	Acidentes ocasionais ou necessita de ajuda com o dispositivo	5
	Sem acidentes, capaz de cuidar do dispositivo de coleta, se for usado	10
LOCOMOÇÃO ATÉ O BANHEIRO	Não usa banheiro, restrito ao leito	0
	Necessita de ajuda para equilibrar-se, colocar as roupas, cortar papel	5
	Independente no banheiro	10
TRANSFERÊNCIA DA CAMA PARA A CADEIRA	Restrito ao leito; não é possível o uso da cadeira	0
	Capaz de sentar, mas necessita assistência máxima na transferência	5
	Mínima assistência ou supervisão	10
	Independente, inclusive nas travas da cadeira de rodas e levantar o suporte do pé	15
MOBILIDADE E DEAMBULAÇÃO	Senta na cadeira de rodas, mas não se impulsiona	0
	Independente na cadeira de rodas por 50m, não consegue caminhar	5
	Caminha com ajuda por uma distância de 50m	10
	Independente por 50m, pode usar dispositivo de auxílio, sem ser o andador com rodas	15
SUBIR ESCADAS	Não sobe escadas	0
	Necessita de ajuda ou supervisão	5
	Independente, pode usar dispositivo de auxílio	10
TOTAL		

**ANEXO 4: MANUAL DE ORIENTAÇÕES PARA A ALTA HOSPITALAR**

\*Hospital de Clínicas de Porto Alegre. **Cuidados pós alta hospitalar no AVC: Orientações para troca de postura e posicionamento** – Hospital de Clínicas de Porto Alegre – UFRGS. Porto Alegre: 2012. Educação em Saúde. Vol 67. Disponível em: [www.hcpa.ufrgs.br/downloads/.../cuidados\\_ps-alta\\_avc.pdf](http://www.hcpa.ufrgs.br/downloads/.../cuidados_ps-alta_avc.pdf).

**ANEXO 5: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****“ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DE MOBILIZAÇÃO PRECOCE NO AVC ISQUÊMICO AGUDO COMPARADO COM FISIOTERAPIA MOTORA DE ROTINA”**

Você está sendo convidado a participar voluntariamente deste estudo, com o objetivo de avaliar se os exercícios de fisioterapia realizados de forma precoce em pacientes com derrame (primeiros dias após o derrame) na Unidade Vascular do Hospital de Clínicas de Porto Alegre são importantes para a sua melhora.

Neste estudo, o senhor ou senhora farão uma avaliação de fisioterapia na internação hospitalar, no 7º dia, no 14º dia (ou no dia da alta hospitalar) e após 3 meses (no Ambulatório de Neurologia Vascular deste hospital). Você será sorteado para fazer fisioterapia a partir do 2º dia de internação no hospital ou realizar a fisioterapia convencional conforme a rotina do hospital.

Não existem potenciais riscos nem desconfortos a você, pois os exercícios propostos serão leves. Os potenciais benefícios deste estudo são acelerar o seu processo de recuperação motora, podendo diminuir os riscos de ter uma complicação (pneumonia ou trombose nas pernas) por causa do tempo que se permanece no leito e podendo ficar menos tempo internado no hospital.

Não existem custos a você para participar desta pesquisa, pois o acompanhamento da fisioterapia será enquanto estiver internado e, após 3 meses, em uma consulta no Ambulatório Neurovascular deste Hospital, que você rotineiramente será encaminhado para lá após a alta hospitalar. Caso ocorram despesas adicionais referentes à participação na pesquisa, eles serão absorvidos pela pesquisa ou você será ressarcido pelas mesmas pelos pesquisadores do estudo.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de qualquer dúvida. É dada a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento no hospital.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. Os dados e o material coletado serão utilizados somente para esta pesquisa.

A autora deste projeto é a fisioterapeuta Simone Rosa Poletto Gobbato (telefone: 51-9982 3387). A pesquisadora responsável por este projeto é a Dra. Márcia Lorena Fagundes Chaves (Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sito à rua Ramiro Barcelos, 2350, 2º andar, sala 2040, bairro Santa Cecília. Telefone: 51- 3359 85 20). Este documento foi analisado e revisado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (telefone: 51- 3359 76 40), que deu origem a esta pesquisa.

Fui bem informado a respeito do estudo em questão. Ficaram claros para mim quais são os seus objetivos, os procedimentos a serem realizados e as garantias de esclarecimentos permanentes. Concordo em participar deste estudo de minha própria vontade e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o estudo, sem prejuízo ao meu atendimento neste Serviço. Confirmo que recebi uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de igual teor.

\_\_\_\_\_  
Nome paciente

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
Data

\_\_\_\_\_  
Nome do Responsável Legal/ Testemunha\*

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Representante Legal/ Testemunha \*

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
Data

\* Para casos de pacientes analfabetos, semi-analfabetos, portadores de deficiência auditiva ou visual e àqueles com dificuldades na compreensão ou incapazes de assinar o termo por dificuldade motora do braço que utiliza para escrever.

\_\_\_\_\_  
Nome profissional que apresentou o TCLE

\_\_\_\_\_  
Assinatura profissional que apresentou o TCLE

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
Data