



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

MEDICINA

YASMIN MENDONÇA PEDREIRA

**ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO E FEBRE: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

SALVADOR, 2024

YASMIN MENDONÇA PEDREIRA

**ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO E FEBRE: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Cursos, apresentado ao curso em graduação de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, para aprovação parcial no 4º ano do curso de Medicina.

Orientador: Dr. Aroldo Luiz da Silva Bacellar

Coorientador: Dr. Bruno Bacellar Pedreira

SALVADOR

2024

Agradecimentos

Aos meus orientadores Dr. Aroldo e Dr. Bruno, que me auxiliaram e me guiaram durante toda essa jornada.

À minha família, que me apoiou nos momentos em que pensei que tudo fosse dar errado.

Ao meu namorado, que me deu a mão quando as coisas desandaram e me ajudou a construir esse projeto.

À professora Shirley, que me manteve no caminho certo.

Resumo

Introdução: O acidente vascular cerebral (AVC) é uma das principais causas de morte em todo o mundo. No Brasil, estimam-se 58 óbitos a cada 100 mil habitantes, por ano, decorrentes do AVC, representando a segunda maior taxa de óbito do país. Apesar da relativa presença da febre e/ou hipertermia em pacientes com AVC isquêmico (AVCi) agudo, existem discordâncias entre os estudos sobre as possíveis relações entre este fenômeno e o prognóstico do AVCi. Ademais, as recomendações das diretrizes do tratamento do AVCi divergem com relação à intervenção na hipertermia e febre.

Objetivo: Identificação, na literatura médica, o conceito da febre e as possíveis relações entre febre e o prognóstico no AVCi agudo. **Metodologia:** Foi realizada a busca sistemática da literatura através das bases de dados PubMed – Medline e LILACS. Os critérios de elegibilidade foram: (1) estudos observacionais prospectivos analíticos, (2) indivíduos ≥ 18 anos na fase aguda do AVC isquêmico, (3) pesquisas em língua inglesa, espanhola ou portuguesa, (4) artigos produzidos do ano 2000 até 2023, (5) pesquisas que reportaram febre/hipertermia/pirexia, (6) estudos que apresentaram como desfecho o óbito, o tempo de internamento, a avaliação da gravidade do AVC ou funcionalidade da amostra na alta. O risco de viés dos artigos foi avaliado com a ferramenta NOS. **Resultados:** Após a seleção de 264 artigos, nós incluímos para a revisão 4 coortes prospectivas, com amostras que variaram de 188 até 44 participantes. A revisão não encontrou um consenso entre os artigos com relação a definição de febre: um artigo não apresentou o limiar de febre, um definiu como temperatura $> 37,2^{\circ}\text{C}$ (99°F), um como temperatura timpânica $> 37^{\circ}\text{C}$, e outro como temperatura timpânica $> 37,5^{\circ}\text{C}$. Conquanto com vieses que comprometeram a qualidade desta revisão a maioria dos estudos relacionou febre a um pior desfecho no AVCi agudo. **Conclusão:** Não existe uma padronização na definição de febre entre os estudos e foram poucas as pesquisas com boa qualidade, assim foi inexequível a análise do prognóstico do paciente com AVCi agudo pelo aumento da temperatura corporal.

Palavras-chave: Febre. Hipertermia. AVC isquêmico Agudo. Prognóstico.

Abstract

Introduction: Stroke is one of the main causes of death worldwide, and in Brazil it is estimated that 58 deaths occur per 100,000 inhabitants due to this disease, representing the second highest death rate in the country. In addition, the presence of fever and/or hyperthermia is recurrent in patients with acute ischemic stroke, but there are still divergences in the literature regarding recommendations for the treatment of hyperthermia and its possible association with an unfavorable prognosis. **Objective:** To identify the concept of fever and the possible relationship between fever and prognosis in acute stroke in the literature. **Methodology:** A systematic literature search was carried out using the PubMed - Medline and LILACS databases. The eligibility criteria were: (1) analytical prospective observational studies, (2) individuals ≥ 18 years in the acute phase of ischemic stroke, (3) research in English, Spanish or Portuguese, (4) articles produced from 2000 to 2023, (5) researches reporting fever/hyperthermia/pyrexia, (6) studies that presented death, length of stay, assessment of stroke severity or functionality of the sample at discharge as outcomes. The risk of bias of the articles was assessed using the NOS tool. **Results:** We selected 264 articles and from them we included four prospective cohorts in the review, with samples ranging from 44 to 188 participants. The review did not find a consensus among the articles regarding the definition of fever, one article did not present the fever threshold, one defined it as temperature $> 37.2^{\circ}\text{C}$ (99°F), one as tympanic temperature $> 37^{\circ}\text{C}$, and one as tympanic temperature $> 37.5^{\circ}\text{C}$. Although with several bias that influenced in the quality of studies, most of the publications associated fever with a worse outcome in acute stroke. **Conclusion:** There is no standard definition of fever among studies and few good quality studies, so it is impossible to analyze whether the prognosis of patients with acute stroke is worsened by an increase in body temperature.

Keywords: Fever. Pyrexia. Acute Ischemic Stroke. Prognosis.

Lista de abreviaturas e siglas

ANOVA	Análise de Variância
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVCi	Acidente Vascular Cerebral Isquêmico
DALY	Anos de vida perdidos ajustados por incapacidade
IC	Intervalo de Confiança
II	Intervalo de Incerteza
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
mRS	Escala de Ranking modificada
NIHSS	Escala de AVC do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
OR	Odds-ratio
ORa	Odds-ratio ajustado
PRISMA	Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises
RM	Ressonância Magnética
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TC	Tomografia Computadorizada

Sumário

1	Introdução	7
2	Objetivo	8
3	Revisão da Literatura	9
3.1	Acidente vascular cerebral	9
3.1.1	Definição	9
3.1.2	Epidemiologia.....	9
3.1.3	Subtipos de AVCi.....	10
3.2	Febre	11
3.2.1	Definição	11
3.2.2	Febre x hipertermia	11
3.2.3	Normotermia	12
3.2.4	Febre em idosos.....	12
3.3	AVC isquêmico e a febre.....	12
4	Metodologia.....	14
5	Resultados	16
6	Discussão.....	19
7	Conclusão	22
8	Referências	23

1 Introdução

O acidente vascular cerebral (AVC) é considerado uma das principais causas de morte em todo o mundo¹. Segundo o Global Burden Disease Study 2019, pode ocasionar um dano funcional significativo, sendo responsável pela terceira maior causa de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (Disability-Adjusted Life Years – DALY)¹. No Brasil², o AVC representa a segunda maior causa de óbitos^{1,2}, sendo estimados 58 óbitos a cada 100 mil habitantes por ano em consequência do AVC no país². Destaca-se, ainda, que o AVC isquêmico (AVCi) é o tipo patológico mais prevalente do AVC, constituindo 87% de todos os casos diagnosticados³. Dentre as diversas complicações que acometem os pacientes que sofrem AVCi, a febre é uma condição de grande incidência durante a fase aguda⁴.

A presença da febre em pacientes com AVCi em fase aguda foi demonstrada por estudos como a coorte prospectiva conduzida por Azzimondi et al (1995), quando 43% dos indivíduos internados por AVCi apresentaram febre durante os 7 primeiros dias de hospitalização (febre definida como temperatura axilar maior ou igual a 37,3°C)⁵. Além disso, alguns estudos da associação entre febre e/ou hipertermia em pacientes de AVCi com pior prognóstico, sugerem a febre e/ou hipertermia como possível preditor para menor funcionalidade^{6,7} e maiores taxas de mortalidade⁶⁻⁸. Contudo, Grau et al (1999) observou que a febre como um fator de risco de pior prognóstico perdia significância estatística quando a gravidade do AVC era incluída na análise multivariada⁹. Ridder et al (2013) descobriu que pacientes que usaram alteplase e tinham uma temperatura corporal maior ou igual a 37°C tiveram um benefício maior do que os que utilizaram alteplase e tinham a temperatura menor que 37°C¹⁰.

Adicionalmente, não há consenso na literatura com relação ao tratamento da hipertermia^{11,12}. A Diretriz para Manejo Precoce de Pacientes com AVCi Agudo da “American Heart Association” (AHA), em sua atualização de 2019, recomendou identificar e tratar fontes de hipertermia (temperatura maior que 38°C) com uso de medicações antipiréticas em pacientes de AVCi¹². Divergentemente, a “European Stroke Organization”, em sua Diretriz para Controle de Temperatura em Pacientes com AVCi Agudo de 2015, não recomenda o tratamento de hipertermia com o objetivo de melhorar a funcionalidade final e/ou sobrevivência de pacientes com AVCi agudo (hipertermia foi considerada como temperatura maior ou igual a 38°C)¹¹.

Em relação à definição da febre, esse fenômeno vem sendo registrado pelos humanos há milênios¹³, e muitos estudos têm sido feitos para melhor conceber qual o limiar da temperatura que caracteriza o estado febril do indivíduo¹⁴. Atualmente, febre é definida como uma elevação de 1° a 2° C da temperatura corporal basal de uma pessoa¹⁴⁻¹⁶. Embora haja essa definição mais específica da temperatura da febre, muitas referências estabelecem números fixos para a sua determinação, como temperatura axilar acima de 37,5°C^{17,18} ou 38°C¹⁹. Esta definição de valor absoluto diminui a sensibilidade na identificação da febre, principalmente nos idosos^{20,21}, uma vez que idosos têm uma temperatura corporal naturalmente mais baixa do que a de adultos^{22,23}.

Diante do exposto, não existe consenso na definição da temperatura que define a febre¹⁷⁻¹⁹ e isso é relevante sobretudo para a população de idosos²¹. Por outro lado, destaca-se que a presença de febre e/ou hipertermia é recorrente em pacientes com AVCi agudo⁴, contudo persistem divergências na literatura sobre as recomendações do tratamento da hipertermia^{11,12,24,25} e sobre as possíveis relações entre este sintoma e um prognóstico desfavorável^{5,8-10}. Ademais, os estudos divergem quanto ao papel da febre na fase aguda do AVCi no que se refere ao prognóstico, como a pesquisa de Reith et al (1996) que relacionou febre com pior desfecho²⁶ e a de Grau et al (1999) que não encontrou tal relação⁹.

Conseqüentemente, uma revisão da literatura sobre hipertermia e/ou febre em AVCi agudo pode contribuir para o preenchimento dessa lacuna. Assim, é possível que o presente estudo auxilie a compreensão da relevância da febre e/ou hipertermia em indivíduos acometidos por AVCi. Pode ainda colaborar na elaboração de estratégias que possam melhorar o manejo de pacientes na fase aguda do AVCi.

2 Objetivo

Revisar a literatura buscando identificar o conceito da febre e as possíveis relações entre febre e o prognóstico no AVC isquêmico agudo.

3 Revisão da Literatura

3.1 Acidente vascular cerebral

3.1.1 Definição

O Instituto Americano de Distúrbios Neurológicos e Acidente Vascular Cerebral, define que o AVC ocorre quando o fluxo sanguíneo cerebral é subitamente interrompido seja por um entupimento, estreitamento ou ruptura de um ou mais vasos sanguíneos que irrigam o encéfalo²⁷. Com base nisso, classificamos um AVC em isquêmico (bloqueio do fluxo sanguíneo) ou hemorrágico (ruptura de um vaso)²⁸.

3.1.2 Epidemiologia

É estimado que a cada ano 795.000 pessoas sofram acidente vascular cerebral, sendo que destes 87% são isquêmicos, 10% são hemorragia intracerebral e 3% hemorragia subaracnóidea²⁹. Além disso, o AVC é a segunda maior causa de morte do mundo, ficando atrás somente do infarto agudo do miocárdio¹. Em 2020, o acidente vascular cerebral foi responsável por aproximadamente 7,08 milhões de óbitos (95%II, 6,84-7,60 milhões) e desses 3,48 milhões (95%II, 3,13-3,73 milhões) mortes foram decorrentes de um AVC isquêmico, 3,25 milhões (95%II, 2,99-3,53 milhões) devido a hemorragia intracerebral e 0,35 milhões (95%II, 0,31-0,39 milhões) em consequência da hemorragia subaracnóidea²⁹.

Além de altos índices de incidência e mortalidade, o acidente vascular cerebral é a terceira maior causa de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade¹, sendo que uma estimativa feita pela Global Burden of Disease demonstra que a cada ano aproximadamente 143 milhões de anos de vida saudável são perdidos devido a incapacidades e morte relacionada com o AVC³⁰. Um estudo conduzido por Theresa Schrage mostrou que 33% dos pacientes que sofreram AVC foram para centros de reabilitação após a alta³¹, números mais expressivos são vistos no estudo de Henry

de Berker, em que 49% dos pacientes que sofreram AVC foram para unidades de internação para reabilitação (inpatient rehabilitation) após a alta³².

No Brasil, o cenário é semelhante, estima-se que 136 pessoas a cada 100 mil habitantes sofram AVC por ano, sendo 83 AVC isquêmico, 34 hemorragias intracerebral e 19 hemorragias subaracnóidea². Além disso, aproximadamente 58 pessoas a cada 100 mil habitantes vão a óbito em decorrência do acidente vascular cerebral, desses, 34 em devido a AVCi, 19 hemorragias intracerebral e 5 hemorragias subaracnóidea². Com relação aos anos de vida ajustados por incapacidade, é estimado que, no Brasil, 1220 anos de vida saudável são perdidos, por ano, a cada 100 mil habitantes, devido a incapacidades e morte relacionada com o AVC².

3.1.3 Subtipos de AVCi

O acidente vascular cerebral isquêmico pode ser classificado de acordo com seus subtipos pelo sistema TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) em 5 categorias: aterosclerose de artéria grande, cardioembolismo, oclusão de artéria pequena (lacunar), AVC de outra etiologia determinada e AVC de etiologia indeterminada³³. Os diagnósticos são feitos por exames de imagem do encéfalo, do coração e /ou dos vasos, além de exames laboratoriais³³.

No AVCi decorrente da aterosclerose de grande vaso, os pacientes terão disfunções corticais e/ ou cerebelares, achados de imagem (TC/RM) indicativos de estenose significativa ou oclusão de uma grande artéria cerebral ou um ramo de artéria cortical³³. Já no AVCi cardioembólico, a oclusão do vaso é causada por um êmbolo originário do coração, os achados de imagem e clínicos são semelhantes ao anterior, mas o paciente possui um risco alto ou médio para embolia (exemplo: fibrilação atrial, insuficiência cardíaca congestiva, estenose mitral)³³. No AVCi devido a oclusão de artéria pequena, o paciente deve apresentar uma síndrome lacunar clássica, como uma hemiparesia pura, e não ter uma disfunção cortical, além de ter um exame de imagem do encéfalo normal ou com infarto subcortical menor que 1,5cm³³. No AVC agudo de outras causas determinadas, o paciente apresenta causas raras de AVC como, vasculopatias ou distúrbios hematológicos, e ter achados clínicos e de imagem

compatíveis com AVCi³³. E nos AVCis de etiologia indeterminada, não se encontra um mecanismo mesmo após investigação completa, ou quando tem mais que um possível mecanismo envolvido³³.

3.2 Febre

3.2.1 Definição

A febre é estudada há milênios e, desde a época de Hipócrates, é observada e reconhecida como um sinal de doença¹³. Para Becker, a febre pode ser definida como uma resposta inespecífica do corpo a invasões e infecções, que ocorre por meio de um aumento da temperatura devido a uma resposta encefálica de prostanoídes¹⁵. De forma semelhante, no Livro de Medicina Interna de Harrison a febre é definida como uma elevação da temperatura corporal, com uma variação de temperatura maior do que a que normalmente ocorre diariamente, e é associada com um aumento do ponto de ajuste de temperatura do hipotálamo¹⁶.

Além disso, após muitos estudos para se definir a temperatura limítrofe da febre, atualmente um indivíduo é diagnosticado com febre quando há uma elevação da temperatura corporal basal de uma pessoa em 1 a 2°C¹⁵. Contudo ainda se observa definições generalizadas de uma temperatura de corte para febre, como 37,5°C^{17,18} ou 38°C¹⁹.

3.2.2 Febre x hipertermia

O Livro de Medicina Interna de Harrison, traz tanto a definição de febre quanto a de hipertermia. Nele, febre é definida como uma elevação da temperatura corporal além da que ocorre fisiologicamente durante o dia, sendo associada com um aumento do ponto de ajuste de temperatura do hipotálamo e a liberação de moléculas pirogênicas¹⁶. Enquanto a hipertermia ocorre quando o organismo não consegue fazer uma regulação térmica eficiente, levando a um aumento exacerbado da temperatura corporal, e não altera o ponto de ajuste de temperatura do hipotálamo, estando

relacionada a uma dificuldade de perder o calor absorvido ou gerado pelo corpo¹⁶. Ademais, é importante diferenciar febre de hipertermia, pois hipertermia pode levar o paciente rapidamente a óbito e não apresenta melhoras com o uso de antipiréticos¹⁶.

3.2.3 Normotermia

A temperatura corporal dentro da normalidade vem sendo estudada há muitos anos, tendo sido definida pela primeira vez pelo Dr. Wunderlich, estabelecendo que a temperatura axilar de uma pessoa deveria estar contida na faixa entre 37°C e 38°C³⁴. Atualmente, já se sabe que a temperatura corporal é muito variável entre os indivíduos, sendo influenciada fortemente pela idade²³. Uma revisão sistemática conduzida por Geneva et al (2019) concluiu que a temperatura axilar média da população geral é 35,97°C, com um desvio padrão de 0,48°C, e que para a população de pessoas menores de 60 anos essa temperatura é de 36,04°C, com um desvio padrão de 0,47°C, e para os indivíduos com 60 anos ou mais essa temperatura reduz para 35,77°C²³.

3.2.4 Febre em idosos

Segundo Norman, 20-30% dos idosos não apresentam uma resposta robusta a febre mesmo estando com infecções bacterianas importantes³⁵. Um estudo demonstrou que diminuir a temperatura da febre em 0,6°C da temperatura oral aumentaria a sensibilidade da febre para detecção de infecção de 40% para 70% em idosos, mantendo o número para a especificidade³⁶. Contudo, ainda não se tem estudos suficientes para guiar os clínicos²³.

3.3 AVC isquêmico e a febre

Um estudo desenvolvido por Azzimondi et al (1995), relatou que a incidência de febre nos pacientes hospitalizados por AVCi durante os 7 primeiros dias de hospitalização foi de 43% (febre foi definida como temperatura axilar maior ou igual a 37,3°C)⁵. No

estudo de Phipps et al (2011), foi observado que 35,5% dos pacientes de AVCi apresentou 1 ou mais episódios de febre durante a estadia no hospital (febre foi definida como uma temperatura timpânica maior ou igual a 37,8°C)⁴. Dessa forma, os estudos demonstram que a febre e/ou hipertermia é um fenômeno de alta incidência nos pacientes em fase aguda do AVCi^{4,5}. Ademais, alguns estudos, ao analisarem a associação entre febre e/ou hipertermia em pacientes de AVC isquêmico com piores prognósticos, obtiveram resultados que sugerem a febre e/ou hipertermia como possível preditor para aumento de tempo de hospitalização⁶, maiores déficits neurológicos⁷, maiores níveis de dependência⁶, menor funcionalidade^{6,7}, maiores taxas de mortalidade^{5-8,37}. Contudo, um estudo conduzido por Grau et al (1999), observou que os pacientes que apresentaram febre nas primeiras 48h após o AVCi eram mais velhos e estavam associados a um AVCi de maior gravidade na admissão e a um pior prognóstico depois de 3 meses (índice de Barthel < 70), e que quando a gravidade do AVCi na admissão foi adicionada à análise multivariada, febre nas primeiras 48h não apresentou significância estatística para um pior prognóstico (febre definida como temperatura oral maior ou igual a 38°C)⁹.

A Diretriz da American Heart Association para Controle do AVCi Agudo de 2019 traz, tanto no tópico de cuidados gerais e tratamento de emergência quanto suporte geral dos cuidados hospitalares, que fontes de hipertermia (temperatura >38°C) devem ser identificadas e tratadas, e que medicações antipiréticas devem ser administradas para abaixar a temperatura em pacientes de AVCi com hipertermia¹². Já no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Agudo do Ministério da Saúde de 2021, a temperatura é citada apenas no tópico de monitoramento do paciente após a trombólise, além disso o protocolo afirma que a temperatura axilar deve ser monitorizada e apenas tratada se for maior ou igual a 37,5°C, e a elevação da temperatura é um dos possíveis efeitos adversos da trombólise²⁵. Já na Diretriz para Controle da Temperatura em Pacientes com AVCi Agudo da European Stroke Organization de 2015, afirma não poderem recomendar o tratamento da hipertermia dos pacientes com AVCi agudo e hipertérmicos como meio de melhorar funcionalidade e sobrevivência (hipertermia foi definida arbitrariamente como temperatura ≥ 38°C), também não recomendam o uso de antipiréticos de forma preventiva em pacientes com AVCi agudo e normotérmicos para melhorar funcionalidade e sobrevivência (normotermia foi definida em três estudos como

temperatura < 38°C e em um estudo como <38,5°C), e não recomendam a indução de hipotermia em pacientes com AVCi agudo para melhorar funcionalidade e sobrevivência¹¹.

4 Metodologia

Foi realizada uma revisão sistemática de acordo com o protocolo “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses” (PRISMA)^{38,39}.

Critérios de Elegibilidade:

- 1- Estudos observacionais prospectivos analíticos;
- 2- Indivíduos \geq 18 anos na fase aguda do AVC isquêmico;
- 3- Pesquisas em língua inglesa, espanhola ou portuguesa;
- 4- Artigos produzidos do ano 2000 até 2023;
- 5- Pesquisas que reportaram febre/hipertermia/pirexia;
- 6- Estudos que apresentaram como desfecho o óbito, o tempo de internamento, a avaliação da gravidade do AVC ou funcionalidade da amostra na alta.

Critérios de Exclusão:

- 1- Artigos com graves erros metodológicos;
- 2- Estudos que apresentem apenas o resumo;
- 3- Pesquisas que incluam pacientes com AVC hemorrágico.

Variáveis

- 1- Gravidade do AVC na admissão, pontuação na Escala de AVC do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (NIHSS);
- 2- Média de idade;
- 3- Coleta periódica da temperatura;
- 4- Temperatura considerada febre ou hipertermia;
- 5- Local de aferição da temperatura;
- 6- Funcionalidade na admissão, pontuação na Escala de Ranking modificada (mRS);
- 7- Desfechos:
 - 7.1- Tempo de internamento (dias);
 - 7.2- Morte;
 - 7.3- Gravidade do AVC: pontuação da NIHSS na alta;
 - 7.4- Funcionalidade: pontuação da mRS na alta.

Estratégia de Busca

A busca foi elaborada de forma sistemática de acordo com as bases de dados da PubMed - Medline e da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), utilizando as palavras-chave e operadores booleanos “and”, “or” e “not” da seguinte forma: (“ischemic stroke” OR “acute ischemic stroke”) AND (“hyperthermia” OR “pyrexia” OR “fever”) NOT review e (“AVC isquêmico” OR “Acidente vascular cerebral isquêmico”) AND (“febre” OR “pirexia” OR “hipertermia”). Um autor do presente estudo realizou a busca seguindo os critérios predefinidos.

Coleta de Dados

O gerenciamento de referência e aplicação dos critérios de inclusão/exclusão foram realizados usando o Rayyan⁴⁰. Dois autores revisaram os títulos e resumos para determinar elegibilidade para inclusão de forma independente. As eventuais discordâncias foram resolvidas por um terceiro autor. Um autor extraiu os dados utilizando um formulário de coleta pré-definido.

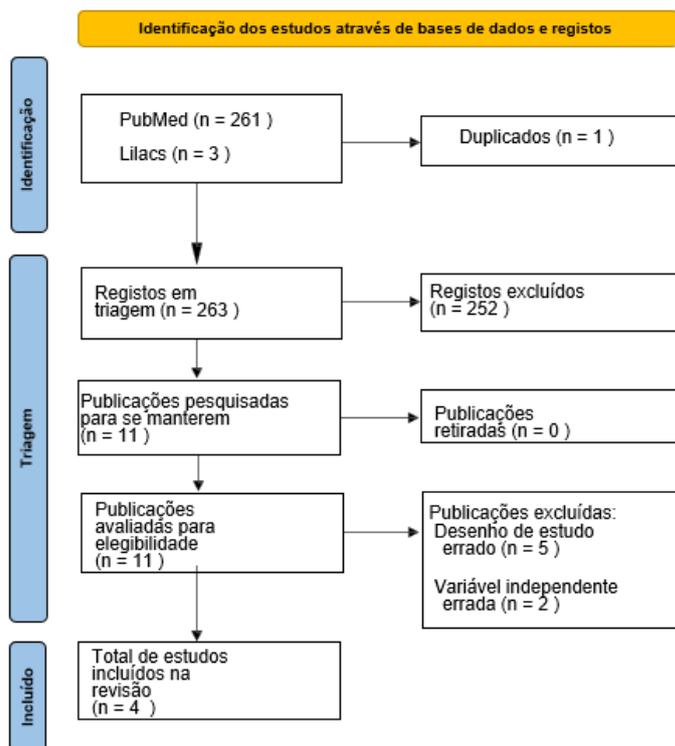
Análise de Risco de Viés

Dois autores, de forma independente, avaliaram o risco de viés utilizando a escala de Newcastle-Ottawa (NOS)^{41,42}. Para a classificação da qualidade dos estudos (boa, razoável ou ruim) foi utilizada a quantidade de estrelas que o trabalho ganhou em cada tópico analisado pela escala (seleção, comparabilidade e desfecho/exposição)⁴¹⁻⁴³. Um estudo de "boa" qualidade precisa de 3 a 4 estrelas em seleção, 1 a 2 em comparabilidade e 2 a 3 em desfecho/exposição⁴³. Para ser classificado como de qualidade "razoável", o estudo precisa 2 estrelas em seleção, 1 a 2 em comparabilidade e 2 a 3 em desfecho/exposição⁴³. Se o estudo receber 0 a 1 estrela em seleção, ou 0 estrelas em comparabilidade ou 0 a 1 estrelas em desfecho/exposição, é classificado como de qualidade "ruim"⁴³. Eventuais discordâncias foram resolvidas por um terceiro autor.

5 Resultados

A revisão identificou 264 artigos. Antes da triagem foi excluído 1 trabalho duplicado e após essa etapa foram excluídos 252 estudos. Assim, 11 artigos foram lidos na íntegra e avaliados para elegibilidade, destes 7 foram excluídos por razões metodológicas (5) e por apresentarem uma variável independente de interesse diferente da proposta previamente estabelecida (2). Foram incluídos 4 estudos na revisão sistemática (Figura 1)

Figura 1: Fluxograma PRISMA 2020 para revisões sistemáticas.



Fonte: Produção autoral.

Os artigos incluídos na revisão eram coortes prospectivas. A duração dos estudos variou de um ano até oito anos, com a maior amostra composta por 188 pessoas e a menor, 44. A média de idade variou de 58,3 ($\pm 13,3$) anos até 71,9 ($\pm 11,4$) anos, sendo que três trabalhos tiveram a média de idade da amostra acima dos 60 anos, e um estudo teve como média de idade 58,3 (Quadro 1).

Quadro 1: Características gerais dos estudos selecionados, segundo autor/ano.

Autor, ano	Título	País	Desenho de estudo	Tamanho da amostra	Duração do estudo	Média de Idade (DP)
Szczudlik et al, 2003 ⁴⁴	Microalbuminuria and hyperthermia independently predict long-term mortality in acute ischemic stroke patients	Polônia	Coorte	60	1 ano	68 ($\pm 13,2$)
Idicula et al, 2008 ⁴⁵	The Effect of Physiologic Derangement in Patients with Stroke Treated with Thrombolysis	Noruega	Coorte	127	8 anos	63,7 (± 14)

Legenda: DP: desvio padrão.

Fonte: Produção autoral.

Quadro 1: Características gerais dos estudos selecionados, segundo autor/ano (continuação).

Autor, ano	Título	País	Desenho de estudo	Tamanho da amostra	Duração do estudo	Média de Idade (DP)
Karaszewski et al, 2012 ⁴⁶	Temporal profile of body temperature in acute ischemic stroke: Relation to stroke severity and outcome	Reino Unido	Coorte	44	1 ano e 3 meses	71,9 (±11,4)
Mittal et al, 2017 ⁴⁷	Mortality in ischemic stroke score: A predictive score of mortality for acute ischemic stroke	Índia	Coorte	188	1 ano e 7 meses	58,3 (±13,3)

Legenda: DP: desvio padrão.

Fonte: Produção autoral.

A febre foi definida de distintas maneiras por 3 pesquisas: temperatura timpânica maior que 37,5°C, temperatura > 37,2°C (99°F) sem especificar local de aferição, temperatura timpânica maior ou igual a 37,5°C. Além disso, dois artigos informam a realização da coleta periódica da temperatura corporal da amostra (Quadro 2).

Ademais, houve um predomínio de estudos relacionando a febre a um pior desfecho, dois estudos consideraram funcionalidade após 3 meses/ 90 dias como desfecho e um, mortalidade em 90 dias e 1 ano (Quadro 2).

Quadro 2: Autor, ano, definição de febre, realização de coleta de temperatura, variação de temperatura, segundo desfecho.

Autor, ano	Definição de febre e Medida	Coleta periódica da temperatura	Relacionou febre com pior desfecho	Gravidade do AVC na admissão*	Desfecho
Szczudlik et al, 2003 ⁴⁴	>37,5°C, Temperatura timpânica	Sim	Sim	Sim	Mortalidade em 90 dias e 1 ano
Idicula et al, 2008 ⁴⁵	Não informa	Não	Sim	Sim	Funcionalidade (mRS) após 3 meses
Karaszewski et al, 2012 ⁴⁶	≥37,5°C, Temperatura timpânica	Sim	Sim	Sim	Funcionalidade (mRS) após 90 dias
Mittal et al, 2017 ⁴⁷	> 37,2°C (99°F) Não informa local de aferição	Não	Não	Não	Mortalidade até 30 dias da admissão

Legenda: *: odds-ratio ajustado para a gravidade do AVC na admissão. AVC: acidente vascular cerebral. AVCi: acidente vascular cerebral isquêmico. mRS: Escala de Ranking modificada. NIHSS: Escala de AVC do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos.

Fonte: Produção autoral.

Foi utilizado a Escala de Newcastle-Ottawa para avaliar o risco de viés do estudo, de acordo com os domínios propostos pela ferramenta. Dos quatro estudos, dois apresentaram uma qualidade metodológica ruim, com alto risco de viés, e os outros dois, apresentaram uma qualidade metodológica boa, com baixo risco de viés, como pode ser visto de forma mais detalhada no Quadro 3.

Quadro 3: Análise de risco de viés.

Estudo	Seleção				Itens Comparabilidade			Desfecho			Classificação
	1	2	3	4	1	1	2	3			
Szczudlik et al, 2003 ⁴⁴	*	*	*	*	**	*	*	*	Boa		
Idicula et al, 2008 ⁴⁵	*	*	0	0	**	0	*	0	Ruim		
Karaszewski et al, 2012 ⁴⁶	*	*	*	0	*	*	*	*	Boa		
Mittal et al, 2017 ⁴⁷	*	*	*	0	0	*	*	*	Ruim		

Fonte: Produção autoral.

6 Discussão

A presente revisão sistemática não conseguiu identificar uma definição de febre/hipertermia predominante, ou seja, consensual entre os estudos incluídos. Além disso, foi observado que a maioria das pesquisas incluídas relacionam febre com pior desfecho dos pacientes com AVCi agudo, entretanto os artigos apresentaram três desfechos diferentes. Na meta-análise de Greer et al (2008), aproximadamente 1/3 dos estudos incluídos não definiram febre, e nos que definiram aproximadamente metade utilizou a temperatura de 37,5°C em locais de aferição diversos; ademais a maioria dos estudos associou a febre com pior prognóstico e os estudos trouxeram 4 desfechos diferentes⁶. Em sua meta-análise Prasad e Krishnan (2009) afirmam que a definição de febre varia de estudo para estudo e que 10 estudos apresentaram maior mortalidade na amostra com febre enquanto 7 estudos não encontraram associação com maior mortalidade, a revisão utilizou 3 desfechos diferentes³⁷. Assim, outras revisões sistemáticas observaram diferenças metodológicas entre os estudos, o que significa uma falta de rigor conceitual com relação a febre. Ademais, é provável que a

ausência de padronização na definição resultou que alguns estudos relacionem febre com pior prognóstico e outros não. Adicionalmente, essa dicotomia nos resultados também pode ser influenciada pelas divergências na definição de pior desfecho pelos estudos.

Com relação à definição de febre dos estudos incluídos na revisão, há variação no conceito explicitado pelos mesmos e até ausência da concepção adotada. O trabalho de Szczudlik et al (2003) apresentou como definição temperatura timpânica $>37,5^{\circ}\text{C}$ ⁴⁴, Karaszewski et al (2012) definiu com temperatura timpânica $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ⁴⁶, Mittal et al (2017) definiu febre como temperatura $> 37,2^{\circ}\text{C}$ (99°F)⁴⁷ e Idicula et al (2008) não trouxe a limiar para febre em seu estudo⁴⁵. Essa variação também pode ser evidenciada em outros autores. Castillo et al (1998) definiu hipertermia como temperatura axilar $> 37,5^{\circ}\text{C}$ ⁷, Azzimondi et al (1995) considerou não febre como temperatura axilar $\leq 37,2^{\circ}\text{C}$ ⁵, Phipps et al (2011) adotou como temperatura $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ e foi utilizado mais de um local de aferição⁴, Reith et al (1996) admitiu febre como temperatura timpânica $> 37,5^{\circ}\text{C}$ ⁸, Grau et al (1999) estabeleceu como temperatura oral $> 38^{\circ}\text{C}$ ⁹. A meta-análise de Greer et al (2008) observou que dos 39 estudos incluídos 12 não definem febre, e dos que definiram os valores variaram de 37°C timpânico até 39°C interna, e 13 trabalhos usaram $37,5^{\circ}\text{C}$ como limiar para febre, mas com diferentes locais de aferição⁶. E a meta-análise de Prasad e Krishnan (2009) encontrou que dois trabalhos definiram como febre temperatura $> 37,4^{\circ}\text{C}$, três, como $> 37,5^{\circ}\text{C}$ e um, como $>37,9^{\circ}\text{C}$ ³⁷.

Assim, é perceptível que tanto revisões prévias quanto os estudos observacionais e ensaios clínicos da área apresentam uma grande variação na definição de febre/hipertermia, mostrando uma imprecisão conceitual. Tal imprecisão, possivelmente, se explica por diferenças culturais de local de aferição, além de ser uma tentativa de definir um limiar de temperatura generalizado para a amostra. Vale ressaltar que a meta-análise conduzida por Geneva et al (2019) mostra que a temperatura corporal normal é diferente entre as faixas etárias, sexo e locais de aferição²³.

Dos artigos incluídos no presente estudo, duas pesquisas trouxeram como desfecho funcionalidade após 3 meses/90dias utilizando a Escala de Ranking^{45,46} e dois estudos, mortalidade, um em até 30 dias⁴⁷ e o outro após 90 dias e 1 ano⁴⁴. Ao explorar a literatura encontramos uma diversidade ainda maior de desfechos, Grau et al (1999)

considerou déficit neurológico (NIHSS), mortalidade e funcionalidade (Índice de Barthel), todos após 3 meses⁹, já Castillo et al (1998) utilizou gravidade do AVC (Escala Canadense de AVC) após 7 dias e 3 meses, funcionalidade em 3 meses (Índice de Barthel) e tamanho da lesão do AVCi após 4 e 7 dias com o uso da TC⁷. Além disso, Phipps et al (2011) considerou como pior desfecho mortalidade intra-hospitalar e alta para hospice⁴, e Reith et al (1996), mortalidade intra-hospitalar e déficit neurológico (Escala Escandinava de AVC)⁸. É possível que essa diversidade de desfechos analisados tenha acontecido porque o AVC traz várias repercussões na vida da pessoa, podendo levar a perda ou diminuição de funcionalidade e morte. As diferenças nas escalas podem ser decorrentes das diferenças locais. Essa grande diversidade de definições de pior prognóstico, e principalmente o uso de escalas diferentes para medir desfecho, impede a comparação entre os resultados.

Além disso, ao analisar a qualidade metodológica dos estudos incluídos nessa revisão sistemática é possível observar detalhes que fragilizam os resultados encontrados. No artigo de Szczudlik et al (2003) observou-se um intervalo de confiança amplo para ambos os resultados de mortalidade em 90 dias e 1 ano, OR 15,40 95% IC 1,12 – 211,9 e, OR 7,54 95% IC 1,25 – 45,6 respectivamente⁴⁴, determinando uma imprecisão dos resultados e maior chance de erro do tipo 1. Idicula et al (2008) teve como objetivo avaliar o efeito da hipertermia, hiperglicemia e pressão arterial elevada em pacientes com AVC agudo que fizeram trombólise. No entanto, o autor não explicita qual definição de hipertermia e apresenta muitas perdas de dados, como a perda de 8% dos dados de temperatura antes da trombólise e 29% da temperatura após a trombólise⁴⁵. Essa grande perda de dados, faz diminuir a confiabilidade dos resultados do estudo. Salienta-se que o tamanho da amostra pode diminuir o poder estatístico do estudo, a exemplo da pesquisa de Karaszewski et al (2012) com apenas 44 participantes⁴⁶.

O presente estudo apresentou algumas limitações, como a restrição da busca por artigos de apenas duas bases de dados, o que pode ter resultado na falha na captação de algum estudo relevante, embora a base PubMed contenha a grande maioria das publicações relevantes. Além disso, a diversidade de desfechos e de definições de febre limitaram nossa análise da relação da febre com pior prognóstico nos indivíduos que sofrem com AVCi. Ademais, nenhum dos estudos incluídos na revisão sistemática apresentou uma análise da relação febre e prognóstico do AVCi agudo de forma

específica para os idosos, que apresentam uma temperatura corporal mais baixa²³, o que pode ter diminuído a sensibilidade do diagnóstico de febre para essa faixa etária.

A revisão sistemática mostrou a falta de rigor na definição da febre presente nos estudos que a associam com o prognóstico do AVCi agudo, sendo uma questão que precisa ser discutida na literatura especializada.

7 Conclusão

Nossa revisão sistemática reuniu as evidências de febre como fator de pior prognóstico no AVC isquêmico agudo e como os estudos a definem. Após a sistematização dos resultados, é perceptível que há muitas divergências metodológicas entre os estudos, principalmente na definição de febre e poucos estudos com boa qualidade, tornando inviável a análise da piora ou não do prognóstico pelo aumento da temperatura corporal.

8 Referências

1. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, Abady GG, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):1–26.
2. de Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, et al. Cardiovascular Statistics - Brazil 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2022;118(1):115.
3. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141(9):E139–596.
4. Phipps MS, Desai RA, Wira C, Bravata DM. Epidemiology and outcomes of fever burden among patients with acute ischemic stroke. *Stroke.* dezembro de 2011;42(12):3357–62.
5. Azzimondi G, Bassein L, Nonino F, Fiorani L, Vignatelli L, Re G, et al. Fever in acute stroke worsens prognosis. A prospective study. *Stroke* [Internet]. novembro de 1995;26(11):2040–3. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7482646>
6. Greer DM, Funk SE, Reaven NL, Ouzounelli M, Uman GC. Impact of fever on outcome in patients with stroke and neurologic injury: A comprehensive meta-analysis. *Stroke* [Internet]. 1º de novembro de 2008 [citado 27 de março de 2024];39(11):3029–35. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.108.521583?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
7. Castillo J, Dávalos A, Marrugat J, Noya M. Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke.* 1998;29(12):2455–60.
8. Reith J, Jørgensen HS, Pedersen PM, Nakayama H, Raaschou HO, Jeppesen LL, et al. Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet* [Internet]. 17 de fevereiro de 1996;347(8999):422–5. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8618482>

9. Grau AJ, Buggle F, Schnitzler P, Spiel M, Lichy C, Hacke W. Fever and infection early after ischemic stroke [Internet]. Vol. 171, Journal of the Neurological Sciences. 1999. Disponível em: www.elsevier.com/locate/jns
10. De Ridder I, Den Hertog H, Van Gemert M, Dippel D, Van Der Worp B. Increased benefit of alteplase in patients with ischemic stroke and a high body temperature. Cerebrovascular Diseases. fevereiro de 2013;35(1):60–3.
11. Ntaios G, Dziedzic T, Michel P, Papavasileiou V, Petersson J, Staykov D, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of temperature in patients with acute ischemic stroke. International Journal of Stroke. 1º de agosto de 2015;10(6):941–9.
12. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2019;50(12):E344–418.
13. Atkins E. Fever--new perspectives on an old phenomenon. N Engl J Med [Internet]. 21 de abril de 1983;308(16):958–69. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6601237>
14. Mackowiak PA. Concepts of Fever [Internet]. Disponível em: www.ama-assn.org/internal.
15. Becker JH, Wu SC. Fever--an update. J Am Podiatr Med Assoc [Internet]. 2010;100(4):281–90. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20660880>
16. Charles A. Dinarello, Reuven Porat. Febre. Em: Medicina Interna de Harrison. 20º ed 2020.
17. Medecins Sans Frontieres. Clinical guidelines - Diagnosis and treatment manual [Internet]. [citado 20 de abril de 2023]. Disponível em: <https://medicalguidelines.msf.org/en/viewport/CG/english/fever-16689066.html>
18. Porto C. Exame Físico Geral. Em: Semiologia Médica. 8º ed 2019. p. 109–10.

19. Centers for Disease Control and Preventios. Definitions of Symptoms for Reportable Illnesses [Internet]. 2017 [citado 20 de abril de 2023]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/quarantine/air/reporting-deaths-illness/definitions-symptoms-reportable-illnesses.html#:~:text=CDC%20considers%20a%20person%20to,a%20history%20of%20feeling%20feverish>.
20. Castle SC, Norman DC, Yeh M, Miller D, Yoshikawa TT. Fever Response in Elderly Nursing Home Residents: Are the Older Truly Colder? *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(9):853–7.
21. Roghmann MC, Warner J, Mackowiak PA. The relationship between age and fever magnitude. *American Journal of the Medical Sciences*. 2001;322(2):68–70.
22. Lu SH, Leasure AR, Dai YT. A systematic review of body temperature variations in older people. Vol. 19, *Journal of Clinical Nursing*. 2010. p. 4–16.
23. Geneva II, Cuzzo B, Fazili T, Javaid W. Normal body temperature: A systematic review. *Open Forum Infect Dis*. 1º de abril de 2019;6(4).
24. Mead GE, Sposato LA, Sampaio Silva G, Yperzeele L, Wu S, Kutlubaev M, et al. A systematic review and synthesis of global stroke guidelines on behalf of the World Stroke Organization. *International Journal of Stroke*. 1º de junho de 2023;18(5):499–531.
25. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Agudo [Internet]. 2021. Disponível em: <http://conitec.gov.br/>
26. Reith J, Stig H, Rgensen J;, MøLler Pedersen P, Nakayama H, Raaschou HO, et al. Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome.
27. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Stroke [Internet]. 2023 [citado 17 de maio de 2023]. Disponível em: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/stroke#>

28. Centers for Disease Control and Prevention. About Stroke [Internet]. 2023 [citado 17 de maio de 2023]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/stroke/about.htm>
29. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report from the American Heart Association. Vol. 145, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2022. p. E153–639.
30. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. Vol. 17, *International Journal of Stroke*. SAGE Publications Inc.; 2022. p. 18–29.
31. Schrage T, Thomalla G, Härter M, Lebherz L, Appelbohm H, Rimmele DL, et al. Predictors of Discharge Destination After Stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2023;
32. de Berker H, de Berker A, Aung H, Duarte P, Mohammed S, Shetty H, et al. Pre-stroke disability and stroke severity as predictors of discharge destination from an acute stroke ward. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*. 1º de março de 2021;21(2):E186–91.
33. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 1993;23(1):35–41.
34. Wunderlich CA. *Das Verhalten der Eingerwarmen in Krankheiten*. Leipzig: Verlag Von Otto Wigand. 1870;
35. Norman DC. Fever in the elderly. *Clin Infect Dis* [Internet]. julho de 2000;31(1):148–51. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10913413>
36. Castle SC, Yeh M, Toledo S, Yoshikawa TT, Norman DC. Lowering the temperature criterion improves detection of infections in nursing home residents. *Aging: Immunology and Infectious Disease*. 1993;
37. Prasad K, Krishnan PR. Fever is associated with doubling of odds of short-term mortality in ischemic stroke: An updated meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. dezembro de 2010;122(6):404–8.

38. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. Vol. 372, The BMJ. BMJ Publishing Group; 2021.
39. Galvão TF, Tiguman GMB, Sarkis-Onofre R, Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. A declaração PRISMA 2020: Diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2022;31(2).
40. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 5 de dezembro de 2016;5(1).
41. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. Oxford: The Ottawa Hospital Research Institute. 2000 [citado 12 de fevereiro de 2024]. Disponível em: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
42. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico [Internet]. 1º ed. Brasília-DF; 2014 [citado 12 de fevereiro de 2024]. 105 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/ct/PDF/diretrizes_metodologias_estudos_observacionais.pdf
43. Sharmin S, Kypri K, Khanam M, Wadolowski M, Bruno R, Mattick RP. Parental supply of alcohol in childhood and risky drinking in adolescence: Systematic review and meta-analysis. Vol. 14, *International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI; 2017.
44. Szczudlik A, Turaj W, Słowik A, Strojny J. Microalbuminuria and hyperthermia independently predict long-term mortality in acute ischemic stroke patients. *Acta Neurol Scand* [Internet]. fevereiro de 2003;107(2):96–101. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12580857>
45. Idicula TT, Waje-Andreassen U, Brogger J, Naess H, Lundstadsveen MT, Thomassen L. The Effect of Physiologic Derangement in Patients with Stroke Treated with Thrombolysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. maio de 2008;17(3):141–6.

46. Karaszewski B, Thomas RGR, Dennis MS, Wardlaw JM. Temporal profile of body temperature in acute ischemic stroke: Relation to stroke severity and outcome. *BMC Neurol.* 18 de outubro de 2012;12.
47. Mittal S, Goel D. Mortality in ischemic stroke score: A predictive score of mortality for acute ischemic stroke. *Brain Circ.* 2017;3(1):29.