

Tratamento da Fase Aguda do Acidente Vascular Cerebral

Academia Brasileira de Neurologia

Elaboração Final: 24 de Julho de 2001

Autoria: Gagliardi RJ, Raffin CN, Fábio SRC

Colaboradores: Bacellar A, Longo AL, Massaro AR, Moro CHC, André C, Nývák EM, Dias-Tosta E, Yamamoto FI, Damiani IT, Maciel Jr JA, Fernandes JG, Vega MG, Fukujima MM, Lanna MA, Oliveira RMC, Melo-Souza SE, Novis SAP, Tognola WA



DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIAS:

A Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares, que é o Grupo de Trabalho em patologia vascular cerebral da Academia Brasileira de Neurologia, constituiu um Comitê “Ad Hoc” para estabelecer um consenso no tratamento da fase aguda do acidente vascular cerebral (AVC). Para tanto, procurou encontrar respaldo na literatura médica mundial, bem como na experiência pessoal dos relatores, sem esquecer a realidade dos recursos colocados à disposição no Brasil. Sempre que possível, procurou-se alicerçar as conclusões quanto à escolha de determinada conduta, nos parâmetros recomendados pelo “Stroke Council” publicado em 1994¹.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A: Grandes ensaios clínicos aleatorizados e meta-análises.
- B: Estudos clínicos e observacionais bem desenhados.
- C: Relatos e séries de casos clínicos.
- D: Publicações baseadas em consensos e opiniões de especialistas.

OBJETIVOS:

Elaborar recomendações para uso dos profissionais da área médica.

PROCEDIMENTOS:

Apresentados em diferentes itens comumente abordados no tratamento destes doentes.



AVC: UMA URGÊNCIA NEUROLÓGICA

Estatísticas recentes mostram que no Brasil o acidente vascular cerebral (AVC) é a primeira causa de óbito²(D). Em suas diversas formas de apresentação, os AVC constituem uma emergência neurológica^{3,4}(D). A perda de tempo para a abordagem destes pacientes significa uma pior evolução¹⁻⁶(D).

O AVC, portanto, é uma emergência médica e deve ser conduzido prontamente, por equipe médica coordenada por neurologista clínico. Recomendando-se o desenvolvimento de “Unidades de AVC”^{1,3,4}(D) em todos os centros hospitalares habituados ao atendimento a pacientes com esta doença, onde estes doentes deverão ser internados.

A INVESTIGAÇÃO NA FASE AGUDA DO AVC

A tomografia computadorizada do crânio (TC) tem sido o exame de imagem recomendado, devendo ser realizada o mais rapidamente possível^{3,7,8}(D). Deve ser repetida em 24 – 48h nos casos em que não sejam evidenciadas alterações no exame inicial ou de evolução insatisfatória⁷(D). A ressonância magnética encefálica (RM) com espectroscopia, ou ponderada para perfusão ou difusão pode ser realizada; apresenta positividade maior que da TC nas primeiras 24 horas para AVC isquêmico (AVCI), especialmente no território vértebro-basilar⁷⁻⁹(D). Para início da investigação etiológica recomenda-se a realização do ultra-som doppler de carótidas e vertebrais^{10,11} (D), avaliação cardíaca com eletrocardiograma, radiografia de tórax e ecocardiograma com doppler transtorácico ou transesofágico^{10,12}(B), devendo ser realizado antes da alta hospitalar.

A angiografia cerebral deve ser realizada nos casos de HSA ou acidente vascular cerebral hemorrágico (AVCH) de etiologia desconhecida. Outros exames de imagem podem ser realizados conforme a necessidade, incluindo a angio-ressonância, o doppler transcraniano e o SPECT (“single photon emission computed tomography”)^{11,13,14}(D).

O exame do líquido cefalorraquiano (LCR) está indicado nos casos de suspeita de hemorragia subaracnóidea (HSA) com TC negativa e de vasculites inflamatórias ou infecciosas¹⁵(D).



Recomenda-se realizar em caráter de emergência os seguintes exames sanguíneos^{2,3,10,16} (D): hemograma, glicose, creatinina, uréia, eletrólitos, gasometria arterial, coagulograma e, antes da alta hospitalar, frente a suspeita de trombose, a dosagem do colesterol total e frações, triglicérides e fibrinogênio. Recomenda-se também reações sorológicas para a doença de chagas e sífilis.

Nos casos de AVCI em jovem ou sem etiologia definida, recomenda-se “screening” completo para processos auto-imunes, arterites, distúrbios da coagulação, perfil genético, malformação e dosagem de homocisteína^{2,3,16} (D).

CONTROLE DA PRESSÃO ARTERIAL

Embora a hipertensão arterial (HA) ocorra frequentemente na fase aguda do acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, sendo encontrada em 50% a 80% dos pacientes, muita controvérsia existe no tocante ao seu manejo^{3,10,17-19} (D). Tem sido descrita deterioração neurológica com o uso de agentes anti-hipertensivos. Recomenda-se nenhum ou mínimo tratamento inicial da HA leve a moderada na fase aguda do AVC isquêmico, com a ressalva de que não existem estudos randomizados que permitam firmar definitivamente tal conduta (D).

Em casos de HA grave (PA sistólica > 220 mmHg ou PA diastólica > 120 mmHg ou PA média > 130 mmHg, sendo esta calculada somando-se a PA sistólica ao dobro da PA diastólica e dividindo-se por três), a sua redução deve ser feita de maneira bastante cautelosa, visto que pode ocorrer piora do quadro neurológico em consequência de resposta hipotensora excessiva. Beta-bloqueadores por via intravenosa (metoprolol) e nitroprussiato de

sódio em infusão contínua são as drogas de eleição. A utilização precoce de drogas anti-hipertensivas parenterais também está indicada quando a HA se associa à insuficiência renal secundária à hipertensão acelerada, dissecção da aorta torácica, infarto agudo do miocárdio ou transformação hemorrágica do infarto cerebral^{1,3,19} (D). A terapêutica por via oral também pode ser utilizada, dando-se preferência a inibidores da enzima conversora da angiotensina e beta-bloqueadores. Drogas que possam causar queda brusca e imprevisível da pressão arterial, tais como os bloqueadores de canais de cálcio por via sublingual e os diuréticos de alça, devem ser evitados (D).

A aprovação do uso de ativador do plasminogênio tissular recombinante (rt-PA) para o tratamento do AVC isquêmico agudo trouxe como consequência um fator complicador no manejo da PA, pois nesta situação a PA deve ser igual ou menor a 185x110 mmHg¹⁸ (D). Se a PA sistólica estiver entre 185 e 230 mmHg ou a PA diastólica entre 105 e 120 mmHg, deve-se administrar o metoprolol na dose de 5 mg por via intravenosa em 2 a 3 minutos. Tal dose pode ser repetida a cada 10-20 minutos até o máximo de 20 mg. Se a PA sistólica estiver acima de 230 mmHg ou a PA diastólica entre 121 e 140 mmHg, é indicada a administração metoprolol da mesma forma. Se não ocorrer resposta satisfatória, pode-se utilizar nitroprussiato de sódio (0,5 a 1,0 µg/kg/minuto), titulando-se a dose para manter uma redução de 20 % da PA diastólica. Se a PA diastólica estiver acima de 140 mmHg, nitroprussiato de sódio deve ser a droga de primeira escolha. A PA deve ser monitorizada a cada 15 minutos durante o tratamento anti-hipertensivo, observando-se cuidadosamente a possibilidade do aparecimento de hipotensão (D).



Nos pacientes com hemorragia intracerebral, deve-se evitar que a PA sistólica ultrapasse 180 mmHg e que a PA diastólica supere 105 mmHg, recomendando-se nas situações em que tais parâmetros pressóricos forem ultrapassados, a utilização intravenosa de metoprolol ou nitroprussiato de sódio^{2,3,18}(D). Tal terapêutica deve levar a PA sistólica a níveis entre 140 e 160 mmHg ou a PA média entre 100 e 130 mmHg^{3,10,18}(D). Nos pacientes torporosos ou em coma, a monitorização da pressão intracraniana pode ser necessária para manter a pressão de perfusão cerebral acima de 70 mmHg^{3,10,18}(D).

A hipotensão arterial, embora incomum na fase aguda do infarto cerebral, pode ter efeitos deletérios sobre os déficits neurológicos, devendo sempre ser evitada. Dessa forma, o combate à hipovolemia e à falência cardíaca são medidas prioritárias nessa situação^{1-3,18,19}(D).

CONTROLE DA GLICEMIA^{3,10,20,21}(B)

Há relativo consenso de que hiperglicemia (glicemia > 120 mg/dL) é deletéria na fase aguda do AVC, independentemente da idade do paciente ou da extensão e tipo do AVC (isquêmico ou hemorrágico)^{3,10,20,21}(B). O diabetes pode piorar o prognóstico do AVC por favorecer o desenvolvimento de complicações clínicas no curso da doença.

Não há evidência direta de que o controle estrito da glicemia com insulino-terapia nos primeiros dias do infarto cerebral altere a evolução clínica a curto ou longo prazo, mas esta evidência já é clara em estudos de infarto agudo do miocárdio (estudo DIGAMI)²²(D).

Recomenda-se, então:

- Pesquisar diabetes em todo paciente em que se detecte hiperglicemia; na ausência de

diagnóstico prévio, medir hemoglobina glicosilada (total e fração A1);

- Monitorizar a glicemia nas primeiras 48 a 72 horas em todo paciente com AVC agudo (qualquer tipo); sugere-se intervalo de 6 horas; regimes de monitorização mais intensivos e por tempo maior podem estar indicados em pacientes com hiperglicemia grave ou história de diabetes tipo I – insulino dependente, hiperglicemia de difícil controle ou risco de hipoglicemia;

- Evitar soluções parenterais de glicose; soluções cristalóides (soro fisiológico a 0,9% com potássio ou Ringer)²¹(B)²²(D) é sugerido para reposição volêmica parenteral; suporte nutricional na fase aguda de preferência por via digestória no menor prazo possível;

- Evitar e tratar causas adicionais de hiperglicemia, como o uso de esteróides ou infecção;

- Evitar hipoglicemia e outras alterações metabólicas; dar glicose hipertônica em pacientes com glicemia menor que 70 mg%; atenção especial em pacientes em uso de anti-diabéticos orais;

- Até que mais dados imponham outras recomendações, o uso rotineiro de insulina por infusão contínua não pode até aqui ser recomendado; sugere-se, entretanto, o uso de doses isoladas de insulina regular sempre que os níveis glicêmicos excedam 180 mg%; em ambientes sofisticados que permitam monitorização intensiva, níveis mais baixos, como 150 mg%, podem ser utilizados.

CONTROLE DA TEMPERATURA

A hipertermia deve ser tratada adequa-



mente porque existem evidências que o aumento da temperatura exacerba a lesão neurológica na vigência de isquemia cerebral^{23,24}(D). A hipotermia moderada (33-34°C) tem sido empregada como abordagem terapêutica para diminuir o edema cerebral e o efeito de massa pelo infarto cerebral^{25,26}(B), contudo deve ser realizada somente em serviços com unidades de tratamento intensivo e pessoal altamente especializados^{27,28}(C).

HIPERVENTILAÇÃO

Segundo alguns autores, existem controvérsias sobre o benefício da hiperventilação no tratamento da fase aguda do AVC²⁹(D)³⁰(B), principalmente se a pressão intracraniana for > 35 mmHg³⁰(B).

A hiperventilação é uma conduta de emergência, sendo efetiva e recomendada no controle inicial de pacientes cujas condições estejam deteriorando secundariamente à hipertensão intracraniana aguda (Glasgow < 8), incluindo-se aqueles com síndrome de herniação^{1,31}(D).

Como as reduções da hipertensão intracraniana e/ou do edema cerebral através da hiperventilação não são sustentadas, esta deve ser mantida enquanto se associam outras medidas terapêuticas^{1,31}(D)³⁰(B). A diminuição gradual da hiperventilação é essencial para evitar elevação rebote da pressão intracraniana, não sendo recomendado o aumento da PCO₂ acima de 2 a 3 mmHg por hora²⁹(D).

Os parâmetros utilizados são: PCO₂ entre 25 e 30 mmHg; pressão expiratória final positiva no máximo entre 10 e 12 cm H₂O, se possível, para evitar comprometimento do fluxo venoso cerebral³⁰(B)^{31,32}(D). Deve-se evitar a hiperventilação prolongada quando houver

instabilidade da pressão sangüínea, arritmia ou barotrauma pulmonar.

HEMODILUIÇÃO

O tratamento com hemodiluição no AVC isquêmico é controverso, não sendo recomendado quando houver desidratação, anemia, insuficiência renal, infarto agudo do miocárdio, angina instável, insuficiência cardíaca descompensada e edema cerebral³²(D)³³(A). A hemodiluição hipervolêmica pode ser útil na isquemia secundária a vasoespasmos após hemorragia subaracnóideas³²(D)³³(A). Novos estudos sobre terapia com hemodiluição são necessários em pacientes com policitemia e AVC³²(D)^{33,34}(A).

ANTIAGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA

A droga de escolha é o ácido acetil-salicílico, pelo baixo custo, rápido início de ação e por ser o único antiagregante testado clinicamente no tratamento da fase aguda do AVC. Procurando adaptar as doses às apresentações disponíveis no mercado nacional, sugerimos a utilização de 200mg a 500mg de ácido acetil-salicílico ao dia. Existem outras opções de antiagregantes plaquetários disponíveis para serem utilizados em caso de contra-indicação ao uso do ácido acetil-salicílico (AAS), mas tais medicamentos não foram testados na fase aguda, tendo eficácia comprovada apenas para a prevenção secundária³⁵(D)³⁶⁻³⁸(A).

ANTICOAGULANTES: HEPARINA¹(D)

O uso de anticoagulantes em AVC isquêmico é controverso na literatura^{1,3,10,39}(D).

- AVC isquêmico arterial:
 - Até o presente não existem estudos definitivos que demonstrem a pertinência do uso da



heparina (ou a sua falta) sobre a evolução clínica do paciente com AVC na fase aguda.

- AVC isquêmico venoso:

- Recomenda-se o uso da heparina na fase aguda da trombose venosa cerebral.

- Posologia: heparina 5000 UI/ml - Dose de ataque (D1): 1 a 2 ml IV. Dose de manutenção: 1 ml IV de 4/4h ou 1,2 ml diluídos em 120 ml de SF 0,9% IV contínuo através de bomba de infusão (20 ml/h) ou através do 'med-med' (20 µgotas/min.). Fazer coagulograma basal antes de iniciar o tratamento, controlar TTPa diário (manter entre 1,5 a 2,3 vezes em relação ao valor basal). Manter heparina IV e iniciar anticoagulante oral (D4) [femprocumona 3 mg: 1cp VO/dia ou Warfarin 5mg: 3 cp VO/dia (1º dia), 2 cp VO/dia (2º dia), mantendo 1 cp VO/dia]. Controlar TTPa, TAP e INR diário (manter INR entre 2,5 e 3,5). A partir de D7 manter anticoagulante oral por 3 a 18 meses (controlar TAP e INR).

- Heparina de baixo peso molecular [nadroparina 0,6 ml/SC·12/12h ou enoxiparina 60 mg/SC 12/12h]: Manter por três semanas, seguido por anticoagulante oral.

TROMBOLÍTICOS

A estreptoquinase foi avaliada em diversos estudos, sendo o seu uso endovenoso (EV) desestimulado por causa dos efeitos colaterais⁴⁰⁻⁴⁵(A) não é atualmente recomendada. O uso do rtPA EV trouxe um resultado significativo quando administrado ao paciente nas primeiras 3 horas^{1,40-46}(A).

NEUROPROTEÇÃO

Apesar das evidências experimentais de sucesso com este grupo de drogas, o mesmo não vem se

comprovando em ensaios clínicos; os principais fármacos, até hoje estudados, não evidenciaram benefícios no uso clínico⁴⁷⁻⁴⁹(D)⁵⁰ (B).

As recomendações em relação a este tema são:

Evitar a hipertermia, com o uso de paracetamol 500mg 6 em 6 horas e diagnosticando e intervindo precocemente nas infecções; a realização de hipotermia implica em técnicas nem sempre viáveis no nosso meio⁵¹⁻⁵³(C).

Cada droga possui características de dosagem, monitoramento e precauções distintas, que precisam ser de pleno domínio do neurologista^{48,49}(D). É de fundamental importância considerar a janela terapêutica para cada uma das drogas a ser indicada (D).

ANTIEDEMATOSOS

O edema cerebral é a principal causa de complicações e de óbito após o AVC⁵⁴⁻⁵⁶(D). Tem características próprias que o distingue dos demais tipos de edema cerebral que ocorrem em outras afecções. O seu tratamento é controverso, com alguns relatos desfavoráveis e outros otimistas⁵⁷⁻⁶³(A)⁶⁴(B), havendo evidências de benefícios com o uso de drogas hiperosmolares (glicerol e manitol)^{58,60,61}(A)⁵⁶(D). O tratamento deve ser iniciado o mais precocemente possível, e mantido por um período aproximado de 10 dias, com um mínimo de 5 dias^{58,61}(A)⁶⁴(B). Casos leves não necessitam desta terapêutica. Merece especial cuidado, e por vezes deve ser contra-indicado, nos doentes com insuficiência cardíaca, insuficiência renal e diabetes. A dexametasona deve ser contra-indicada como tratamento antiedematoso^{65,66}(A).

ATAQUE ISQUÊMICO TRANSITÓRIO (AIT)

Os pacientes com AIT devem ser rapida-



mente avaliados para reduzir o risco de AVC isquêmico, que é maior logo após o AIT, especialmente em alguns subgrupos, como por exemplo, nos pacientes com trombo intracardíaco ou doença carotídea associada.

A investigação dos pacientes com AIT na fase aguda⁶⁷(D) segue as recomendações adotadas aos pacientes com AVC isquêmico agudo. A internação hospitalar é justificada para acelerar a investigação do paciente com AIT recente(D). Os exames deverão ser realizados para avaliar a necessidade de tratamento específico, como a anticoagulação ou endarterectomia, e reduzir a possibilidade de AVC isquêmico.

TROMBOSE VENOSA CEREBRAL (TVC)

O tratamento de escolha é a heparina, intravenosa ou subcutânea, seguido por anti-coagulantes orais por tempo variável de três a seis meses, dependendo da etiologia do quadro⁶⁸(D)⁷⁰(C)^{71,72}(A).

MANEJO CLÍNICO DA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA (HSA)

Os objetivos fundamentais no manejo clínico dos doentes com HSA são:

- Prevenção do ressangramento;
- Prevenção do déficit neurológico isquêmico tardio (vasoespasma cerebral).

São recomendadas: dieta adequada; repouso no leito; controle hidroeletrólítico rigoroso; analgesia e sedação sempre que necessárias; controle da PA (não existe consenso sobre o adequado manejo dos níveis de PA nestes doentes. Reduções drásticas da PA são contraindicadas, pois estão associadas com aumento nos índices de complicações isquêmicas. Pode-se indicar hipotensores quando houver evidência de lesões de órgãos alvo ou quando a PA média estiver acima de 125mmHg) (D). A nimodipina é recomendada para a prevenção da isquemia cerebral relacionada com HSA. A dose deve ser de 60 mg por via oral a cada 4h⁷³(A). Monitorização hemodinâmica invasiva: cateter de Swan-Ganz é especialmente recomendada em pacientes com história de doença cardiovascular prévia e nos pacientes com evidência clínica ou ecocardiográfica de disfunção ventricular esquerda. Terapia anti-convulsivante profilática pode ser empregada por curto período; a droga normalmente escolhida é a fenitoína^{74,75}(D). Nos pacientes que desenvolvem sintomas clínicos de vasoespasma cerebral (déficit neurológico isquêmico tardio), nos quais o aneurisma já esteja clipado ou ocluído, recomenda-se a utilização da terapia hiperdinâmica, também conhecida como “Terapia dos 3 Hs” (hemodiluição, hipertensão e hipervolemia), e os parâmetros do protocolo de Widjicks⁷³(A)⁷⁶(B)^{74, 75,77}(D).



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adams HP Jr, Brott TG, Crowell RM, et al. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American Heart Association. *Stroke* 1994; 25:1901-14.
2. Lessa I. Epidemiologia das doenças cerebrovasculares no Brasil. *Rev Soc Cardiol Estado de São de Paulo* 1999; 4:509-18.
3. Caplan LR. Introduction and perspectives. In: Caplan LR, editor. *Caplan's stroke: a clinical approach*. Boston: Butterworth-Heinemann; 2000. p. 3-16.
4. Ginsberg MD, Busto R. Small-animal models of global cerebral ischemia. In: Ginsberg MD, Bogousslavsky J, editors. *Cerebrovascular disease: pathophysiology, diagnosis, and management*, 7.
5. Caplan LR. Laboratory diagnosis. In: Caplan LR, editor. *Caplan's stroke: a clinical approach*. Boston: Butterworth-Heinemann; 2000. p. 73-113.
6. Caplan LR. Treatment. In: Caplan LR, editor. *Caplan's stroke: a clinical approach*. Boston: Butterworth-Heinemann; 2000. p. 115-61.
7. Beauchamp NJ, Bryan RN. Neuroimaging of stroke. In: Welch KMA, Caplan LR, Reis DJ, Siesjö BK, Weir B, editors. *Primer on cerebrovascular diseases*. San Diego: Academic Press; 1997. p. 599-611.
8. Barker PB. Metabolism: magnetic resonance spectroscopy and spectroscopic imaging. In: Welch KMA, Caplan LR, Reis DJ, Siesjö BK, Weir B, editors. *Primer on cerebrovascular diseases*. San Diego: Academic Press; 1997. p. 650-60.
9. Cao Y. Functional magnetic resonance imaging in the investigation of brain recovery and reorganization after ischemic infarct. In: Welch KMA, Caplan LR, Reis DJ, Siesjö BK, Weir B, editors. *Primer on cerebrovascular diseases*. San Diego: Academic Press 1997. p. 640-4.
10. Caplan LR. Clinical diagnosis and general laboratory evaluation. In: Welch KMA, Caplan LR, Reis DJ, Siesjö BK, Weir B, editors. *Primer on cerebrovascular diseases*. San Diego: Academic Press 1997. p. 593-7.
11. Dafer RM, Ramadan NM. Transcranial Doppler sonography and stroke. In: Welch KMA, Caplan LR, Reis DJ, Siesjö BK, Weir B, editors. *Primer on cerebrovascular diseases*. San Diego: Academic Press 1997. p. 620-4.
12. Cujec B, Polasek P, Voel C, et al. Transesophageal echocardiography in the detection of potential cardiac source of embolism in stroke patients. *Stroke* 1991; 22:727-33.
13. Davis SM, Infeld B. Single-photon emission computed tomography. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, editors. *Stroke: pathophysiology, diagnosis and management*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1998. p. 327-37.



14. Lee DH. Magnetic resonance angiography. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, editors. Stroke: pathophysiology, diagnosis and management. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1998. p. 284-95.
15. Carhuapoma JR, Welch KMA. Cerebral spinal fluid in stroke. In: Welch KMA, Caplan LR, Reis DJ, Siesjö BK, Weir B, editors. Primer on cerebrovascular diseases. San Diego: Academic Press; 1997. p. 597-9.
16. Mohr JP, Donnan G. Overview of laboratory studies. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, editors. Stroke: pathophysiology, diagnosis and management. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1998. p. 189-94.
17. Rordorf G, Cramer SC, Efir JT, et al. Pharmacological elevation of blood pressure in acute stroke. Clinical effects and safety. Stroke 1997; 28:2133-8.
18. Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice advisory: thrombolytic therapy for acute ischemic stroke – summary statement. Neurology 1996; 47:835-9.
19. Ferro JM. Conduta inicial no paciente com acidente vascular cerebral isquêmico agudo. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1999; 4:570-7.
20. Toni D, De Michele M, Fiorelli M, et al. Influence of hyperglycemia on infarct size and clinical outcome of acute ischemic stroke patients with intracranial arterial occlusion. J Neurol Sci 1994; 123:129-33.
21. Li PA, Shuaib A, Miyashita H, et al. Hyperglycemia enhances extracellular glutamate accumulation in rats subjected to forebrain ischemia. Stroke 2000; 31:183-92.
22. Malmberg KA. Effect of insulin infusion on long-term mortality in diabetic patients: the DIGAMI Study [Concurrent sessions: prospects for reduction of excess cardiovascular mortality in diabetic patients]. 59th Annual Scientific Sessions of AAN, San Diego, 1999.
23. Busto R, Ginsberg MD. The influence of altered brain temperature in cerebral ischemia. In: Ginsberg MD, Bogousslavsky J, editors. Cerebrovascular Diseases - pathophysiology, diagnosis, and management. Massachusetts: Blackwell Science; 1998. p. 287-307.
24. Ginsberg MD. Hypothermic neuroprotection in cerebral ischemia. In: KMA Welch, et al., editors. Primer on Cerebrovascular Diseases. New York: Academic Press; 1997. p. 272-5.
25. Bernard SA, Jones BM, Horne MK. Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. Ann Emerg Med 1997; 30:146-53.
26. Demchuk AM, Krieger DW. Mass effect with cerebral infarction. Curr Treat Opin Neurol 1999; 1:189-99.
27. Graffagnino C, Gomez C, Mayer AS, et al. Induced controlled extended hypothermia improves outcome in malignant stroke. Neurology 1998; 50:A412.
28. Schwab S, Schwartz S, Spranger M, et al. Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. Stroke 1998; 29:2461-6.



29. Bingaman W E, Frank JI. Malignant cerebral edema and intracranial hypertension. *Neurol Clin* 1995; 13:479-510.
30. Kozub D, Kazibutowska Z. Transcranial Doppler ultrasonography and hyperventilation test in assessment of cerebral vasoreactivity after ischemic stroke. *Neurol Neurochir Pol*, 1995; 29:489-95.
31. Borel CO, Guy J. Ventilatory management in critical neurologic illness. *Neurol Clin* 1995; 13: 627-44.
32. Hund E, Grau A, Hacke W. Neurocritical care for acute ischemic stroke. *Neurol Clin* 1995; 13:511-27.
33. Aichner FT, Fazekas F, Brainin M, et al. Hypervolemic hemodilution in acute ischemic stroke: the Multicenter Austrian Hemodilution Stroke Trial (MAAST). *Stroke* 1998; 29:743-9.
34. Strand T. Evaluation of long term outcome and safety after hemodilution therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 1992; 23:657-62.
35. Markus R, Kazui S, Donnan GA. Antiplatelet therapy in stroke patients. *Rev Soc Cardio Estado de São Paulo* 1999; 4: 606-12.
36. Albers GW, Tijssen JG. Antiplatelet therapy: new foundations for optimal treatment decisions. *Neurology* 1999; 53:S25-S31.
37. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19.435 patients with acute ischaemic stroke. *International Stroke Trial Collaborative Group. Lancet* 1997; 349:1569-81.
38. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20.000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet* 1997; 349:1641-9.
39. Moulin T, Bogousslavsky J. Anticoagulation in stroke. In: Ginsberg MD, Bogousslavsky J, editors. *Cerebrovascular disease – pathophysiology, diagnosis, and management*. Oxford: Blackwell Science; 1998. p. 1839-63.
40. Hacke W, Brott T, Caplan L, et al. Thrombolysis in acute ischemic stroke: controlled trials and experience. *Neurology* 1999; 53:S3-S14.
41. Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, et al. Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration. Australian Streptokinase (ASK) Trial Study Group. *JAMA* 1996; 276:961-6.
42. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischemic stroke. Multicenter Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group. *Lancet* 1995; 346:1509-14.
43. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. The Multicenter Acute Stroke Trial-European Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335:145-50.
44. Yasaka M, O'Keefe GJ, Chambers BR, et al. Streptokinase in acute stroke: effect on reperfusion and recanalization. *Neurology* 1998; 50:626-32.



45. Adams HP Jr, Brott TG, Furlan AJ, et al. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council. American Heart Association. *Stroke* 1996; 27:1711-8.
46. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274:1017-25.
47. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. Dallas: American Heart Association, 1994.
48. Goldstein LB. Neuroprotective agents. 58th Annual Scientific Sessions of American Academy of Neurology, AAN, Minneapolis, MN, 1998.
49. Lutsep HL, Clark WM. Neuroprotection in acute ischaemic stroke. Current status and future potential. *Drugs RD* 1999; 1:3-8.
50. Aronowski J, Strong R, Grotta JC. Combined neuroprotection and reperfusion therapy for stroke. Effect of lubelusole and diaspirin cross-linked hemoglobin in experimental focal ischemia. *Stroke* 1996; 27: 1571-7.
51. Rohrer MJ, Natale AM. Effect of hypothermia on the coagulation cascade. *Crit Care Med* 1992; 20:1402-5.
52. Rothwel PM, Wroe SJ, Slattery J, et al. Is stroke incidence related to season or temperature? The oxfordshire community stroke project. *Lancet* 1996; 347:934-6.
53. Schwab S, Spranger M, Aschoff A, et al. Brain temperature monitoring and modulation in patients with severe MCA infarction. *Neurology* 1997; 48:762-7.
54. Cantore G, Guidetti B, Virno M. Oral glycerol for reduction of intracerebral pressure. *J Neurosurg* 1961; 21:278-83.
55. Meyer JS, Charney JZ, Rivera VW, et al. Treatment with glycerol of cerebral oedema due to acute cerebral infarction. *Lancet* 1971; 2:993-7.
56. Hacke W. Brain Swelling after Stroke. Syllabi -52th Annual Meeting of AAN 2000:7FC.005,70-79.
57. Yu YL, Kumana CR, Lauder IJ, et al. Treatment of acute cerebral hemorrhage with intravenous glycerol: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Stroke* 1992; 23:967-71.
58. Yu YL, Kumana CR, Lauder IJ, et al. Treatment of acute cortical infarct with intravenous glycerol: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke* 1993; 24:1119-24.
59. Frei A, Cottier C, Wunderlich P, et al. Glycerol and dextran combined in the therapy of acute stroke. A placebo-controlled double-blind trial with a planned interim analysis. *Stroke* 1987; 18:373-9.
60. Fawer R, Justafre JC, Berger JP, et al. Intravenous glycerol in cerebral infarction: a controlled 4-month trial. *Stroke* 1978; 9:484-6.
61. Gagliardi RJ, Guedes MLS, Carvalho Neto



- RD. Avaliação do glicerol no tratamento do edema cerebral. *Rev Assoc Med Bras* 1991; 37:27-35.
62. Mathew NT, Rivera VM, Meyer JS, et al. Double-blind evaluation of glycerol therapy in acute cerebral infarction. *Lancet* 1976; 2:1327-9.
63. Bayer AJ, Pathy MS, Newcombe R. Double-blind randomized trial of intravenous glycerol in acute stroke. *Lancet* 1987; 1:405-8.
64. Gagliardi RJ, Atra M, Mielli SR, et al. Período de maior gravidade e maior edema após o infarto cerebral. *Rev Bras Neurol* 1990; 26:79-83.
65. Norris JW. Steroid therapy in acute cerebral infarction. *Arch Neurol* 1976; 33:69-71.
66. Norris JW, Hachinski VC. High dose steroid treatment in cerebral infarction. *Br Med J* 1986; 292:21-3.
67. Culebras A, Kase CS, Masdeu JC, et al. Practice Guidelines for the use of imaging in transient ischemic attacks and acute stroke. A report of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1997; 28:1480-97.
68. Bousser MG. Cerebral venous thrombosis : diagnosis and management. *J Neurol* 2000; 247:252-8.
69. Wasay M, Bakshi R, Kojan S, et al. Superior sagittal sinus thrombosis due to lithium: local urokinase thrombolysis treatment. *Neurology* 2000; 54:532-3.
70. Frey JL, Muro GJ, McDougall CG, et al. Cerebral venous thrombosis. Combined intrathombus rtPA and intravenous heparin. *Stroke* 1999; 30:489-94.
71. Einhaupl KM, Villringer A, Meister W, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 1991; 338:597-600.
72. De Bruijn SF, Stam J. Randomised placebo controlled trial of anticoagulant treatment with low molecular weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999; 30:484-8.
73. Barker FG 2nd, Ogilvy CS. Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: A meta-analysis. *J Neurosurg* 1996; 84:405-14.
74. Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1994; 25:2315-28.
75. Wijdicks EFM. New management trends in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In: Bogousslavsky J, editor. *Acute stroke treatment*. London: Martin Dunitz; 1997. p. 259-69.
76. Haley EC Jr, Kassell NF, Torner JC, et al. The International Cooperative Study on the timing of aneurysm surgery. The North American experience. *Stroke* 1992; 23: 205-14.
77. Warlow CP, Dennis MS, van Gijn J, et al. In: Sandercock PAG, Bamford JM, Wardlaw J, editors. *Stroke: A practical guide to management*. Oxford: Blackwell Science; 1996; p. 438-68.

