

MÓDULO VIII

Outros Aspectos do Tratamento

Dra. Soraia Ramos Cabette Fábio

VIII



INVESTIGAÇÃO ETIOLÓGICA

A adequada classificação do subtipo do AVC quanto à sua etiologia, implica em melhor prognóstico, menor recorrência e influencia as decisões terapêuticas.¹

Como abordado no módulo I, a classificação etiológica mais utilizada é a classificação do TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment)¹(ANEXO 2), que infelizmente, tem demonstrado baixo grau de concordância entre examinadores. Goldstein e colaboradores², demonstraram importante melhora no grau de concordância entre examinadores, quando adotadas algumas medidas visando uniformizar a obtenção de dados de exame clínico, dados de prontuário, análise dos exames de imagem e exames complementares. Os autores sugerem, para melhora na confiabilidade, a adoção de uma ficha padrão de extração de dados de prontuário(ANEXO 12), e utilização de algoritmo estatístico para obtenção do diagnóstico etiológico.

Para adequada classificação TOAST, é necessário constante raciocínio diagnóstico, baseado em três pilares: 1) história, 2) exame físico, 3) testes diagnósticos.

1) História - Os dados mais importantes e relevantes a serem considerados são:

- Fatores de risco;
- Conhecimento de doença cardíaca com alto risco ou médio risco de embolia (ANEXO 2); sugere cardioembolia;
- Conhecimento de doença de grande vaso extracraniano compatível com o sintoma; sugere aterotrombose;
- Conhecimento de testes especializados realizados previamente que possam sugerir etiologias menos usuais, por exemplo, anemia falciforme - sugere AVC de outra etiologia.

2) Exame físico - Os dados mais importantes e relevantes a serem observados são:

- Presença de Fibrilação atrial - sugere cardioembolia;
- Ausências ou assimetrias de pulsos periféricos ou presença de sopros carotídeos - sugere aterotrombose;
- Presença de síndrome lacunar clássica (motora pura, sensitiva pura, sensitivo motora mista, hemiparesia atáxica, disartria – mão – inábil) - sugere lacuna

3) Testes diagnósticos

3.1) Exames de imagem: Tomografia do Crânio e/ou Ressonância Magnética.

Nos exames de imagem, TC ou RM, aspectos específicos de tamanho, localização e multiplicidade ou não das imagens isquêmicas podem sugerir o diagnóstico etiológico. Ao utilizar a ficha padrão de extração de dados do prontuário, (ANEXO 11 – item 3 A e/ou 3 B), podemos inferir o diagnóstico etiológico mais provável, como mostrado na figura 1.

Figura 1 - Achados à TC/RM e correlação com etiologia do AVCI

- 1a.** Infarto isquêmico ou com transformação hemorrágica envolvendo estruturas corticais e possivelmente se estendendo para estruturas subcorticais, ou
- 1b.** Infarto maior que 1,5cm em estruturas subcorticais no hemisfério cerebral, ou
- 1c.** Múltiplos infartos agudos ou subagudos de mesma idade em Mesmo território Vascular
- 2.** Infarto agudo ou subagudo na distribuição de uma artéria circunferencial no tronco Cerebral e/ou cerebelo
- 3.** Múltiplos infartos agudos ou subagudos de mesma idade em diferentes territórios Vasculares
- 4.** Sinal da artéria hiperdensa
- 5.** Infarto menor que 1,5cm de diâmetro em estrutura subcortical ou tronco cerebral no território de uma pequena artéria penetrante
- 6.** Normal
- 7.** Não realizado
- 8.** Infarto antigo; mesmo território vascular
- 9.** Infarto antigo; território vascular diferente
- 10.** Doença de pequenos vasos inespecífica, antiga

Itens 1 e 2 sugerem etiologia aterotrombótica ou cardioembólica; itens 3 e 9 sugerem etiologia cardioembólica; itens 4 e 8 sugerem etiologia aterotrombótica, itens 5, 6 e 10 sugerem etiologia lacunar.

3.2) Exames vasculares não invasivos - EcoDoppler de carótidas, Angiorressonância;

3.3) Exames vasculares invasivos – Arteriografia

Oclusão total ou estenose acima de 50% em grande vaso extracraniano ou tronco de grande vaso intracraniano, sugerem etiologia aterotrombótica. Presença de placa ulcerada, maior ou igual a 2mm, igualmente sugere etiologia aterotrombótica.

Arteriografia notadamente pode demonstrar causas menos usuais de AVCI, tais como dissecação arterial extra ou intracraniana, arteriopatia de Moya Moya, etc.

3.4) Avaliação cardiovascular

Busca evidenciar causas de alto potencial emboligênico ou médio potencial emboligênico (TOAST). São para tanto, exames importantes e imprescindíveis o ecocardiograma transtorácico (ETT) ou transesofágico (ETE) e o Eletrocardiograma.

O ETE tem uma sensibilidade 3 vezes maior que o ETT em detectar defeitos septais atriais (68% 21%). A técnica padrão para detecção de forame oval patente é o ETE com Bubble Test, em que se observa a visualização de bolhas no Átrio Esquerdo até 3 ciclos cardíacos após a sua visualização no átrio direito. O ETE é também superior ao ETT no diagnóstico de alterações do arco aórtico potencialmente emboligênicas. Mitusch et. Al⁴ propuseram uma classificação das alterações do arco aórtico, demonstrando aumento no risco de embolia de acordo com a gradação, chegando a até 60% de risco em casos com classificação GIIIb (Figura 2).



Figura 2 - Gradação do ateroma aórtico ⁴

- **Grau I: espessamento da parede do vaso < 2mm ou calcificação sem protrusão ou rotura**
- **Grau II: ateroma séssil com espessura < 5mm com ou sem irregularidades**
- **Grau IIIa: ateroma protruindo 5mm ou mais, rotura, e/ou irregularidades**
- **Grau IIIb: ateroma contendo componente móvel, independente da espessura da placa**

O Holter pode ser exame necessário na investigação diagnóstica do paciente com AVC, principalmente na detecção de arritmias paroxísticas emboligênicas (FA, Flutter, Doença do nó sinusal).

3.5) exames séricos e urina.

Alguns exames séricos e de urina serão sempre solicitados na investigação etiológica do AVC, sendo necessários exames especializados para casos de AVCI de origem indeterminada ou pacientes jovens.

Para melhor racionalização dos exames, tanto em custo como em complexidade, sugere-se iniciar a investigação com um protocolo básico para todos os pacientes, evoluindo para a complementação com exames mais complexos nos casos de AVCI em pacientes jovens ou de etiologia indeterminada.

ARSENAL BÁSICO DE INVESTIGAÇÃO

Exames de sangue - glicemia de jejum, hemograma completo, urina I, uréia e creatinina, sorologia para Chagas (regional), sorologia para Sífilis, coagulograma - TP e TTPA, Lipidograma (Colesterol total, HDL colesterol, Triglicérides), ácido úrico.

Exames de imagem e investigação cardiovascular - TC ou RM ou ambos, EcoDoppler de carótidas e vertebrais, Doppler transcraniano, eletrocardiograma, Rx de tórax, Ecocardiograma transtorácico.

ARSENAL ESPECIALIZADO DE INVESTIGAÇÃO

Deve-se evoluir para o arsenal avançado na investigação de pacientes jovens ou naqueles casos em que a etiologia permanece indeterminada após realização de protocolo básico.

Exames de imagem e investigação cardiovascular especializados – angio ressonância e/ou angio tomografia e/ou arteriografia dos vasos cerebrais e cervicais; ecocardiograma transesofágico, holter, etc.

Exames de sangue e testes diagnósticos especializados - Provas de atividade inflamatória, Proteína C reativa, Beta 2 Glicoproteína, VHS, Enzimas hepáticas, Sorologia para hepatite B e C, Sorologia para HIV, Anticorpo anticardiolipina, Inibidor lúpico ou anticoagulante lúpico, proteinúria de 24hs (se urina I com proteinúria), Homocisteína basal e com sobrecarga de metionina. Em casos de forte suspeita de vasculite do SNC ou sistêmica: hemocultura, liquor cefalorraquiano, Fatores antinucleares, Fator reumatóide, Complemento, Creatino fosfoquinase, estudar necessidade de biópsia de nervo, pele, músculo, artéria temporal, pulmão.

Pedido de interconsulta a outros profissionais pode ser necessário no processo de esclarecimento diagnóstico, notadamente hematologia, em suspeita de trombofilias; imunologia, em suspeita de vasculite; e cardiologia, inclusive para investigação de coronariopatia silenciosa em pacientes com doença aterosclerótica da carótida.

É importante ressaltar, que mesmo diante de investigação apurada, em 25% a 45% dos casos de acidente vascular cerebral isquêmico, não é possível classificar a etiologia de forma inequívoca, mas que esta classificação será essencial para adequada escolha dos medicamentos e procedimentos na prevenção secundária.

PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

Para efetivamente prevenir a recidiva de AVCI, será necessário adotar medidas terapêuticas e procedimentos com eficácia comprovada em alto nível de evidência pelos estudos clínicos realizados envolvendo tais condutas. Nem sempre esta é uma tarefa fácil, principalmente pela escassez de estudos clínicos controlados. Procuramos acompanhar as linhas gerais propostas nos guidelines da American Stroke Association (ASA) ⁵ e pelo European Stroke Initiative ⁶.

Como medidas iniciais, devemos:

1. identificar a etiologia do AVC
2. identificar e controlar rigorosamente os fatores de risco⁷.

Os pacientes devem ser estimulados a promover uma mudança no estilo de vida com a inclusão de exercícios físicos, alterar a dieta, evitar consumo excessivo de álcool e parar de fumar⁸.

Abordaremos aqui, alguns tópicos específicos, em que os níveis de evidência estão relativamente bem estabelecidos.

Hipertensão arterial (HA)

A hipertensão arterial deve ser controlada (nível I de evidência). Na tabela 1 podemos lembrar a classificação da hipertensão arterial conforme as diretrizes brasileira, européia e norte americana.⁹⁻¹².

Na tabela 2, a decisão terapêutica de acordo com a associação de fatores de risco, e presença de lesão de órgão – alvo (risco C), onde se enquadram os pacientes com AVC. Desta forma, os pacientes com história de AVC, devem controlar a pressão com mudanças no estilo de vida associado ao tratamento medicamentoso.

Tabela 1. Classificação da HA de acordo com as diretrizes brasileira, européia e norte americana.

Classificação Brasileira e Européia	Classificação Norte Americana	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Ótima	Normal	< 120	< 80
Normal	Pré Hipertensão	120-129	80-84
Normal – Alta (limítrofe)		130 – 139	85 – 89
Hipertensão – estágio 1	Hipertensão – estágio 1	140 -159	90 – 99
Hipertensão – Estágio 2	Hipertensão – Estágio 2	160 – 179	100 – 109
Hipertensão – Estágio 3		≥ 180	≥110
Hipertensão sistólica isolada		≥ 140	< 90

PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica.



Tabela 2. Decisão terapêutica de acordo com fatores de risco associados ou lesão de órgão alvo.

	Risco A Ausência de fatores de risco e lesão de órgão alvo	Risco B Presença de fatores de risco (não inclui DM) e sem lesão de órgão alvo	Risco C Presença de lesão em órgão alvo, doença cardiovascular e/ou DM
Normal/limítrofe	MEV	MEV	MEV + TM
Estágio 1	MEV (até 12 meses)	MEV *	MEV + TM
Estágio 2 e 3	MEV + TM	MEV + TM	MEV + TM

MEV - Mudança de Estilo de Vida TM - Tratamento Medicamentoso DM - Diabetes Mellitus

Qual a melhor classe de medicamentos a ser adotada, em monoterapia ou politerapia ainda permanece uma questão controversa. Estudos randomizados, duplo – cego, multi-cêntricos têm demonstrado a importância do controle da HA na prevenção primária e secundária do AVC com diferentes classes de drogas, principalmente diuréticos (clortalidona), betabloqueadores (atenolol), inibidores da enzima conversora da angiotensina (ramipril, perindopril) e inibidores do receptor da angiotensina 1 (candesartan cilexetil).

O estudo STOP (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension)¹³, incluiu 1627 pacientes hipertensos entre 70 e 84 anos, tratados com diferentes classes de drogas antihipertensivas versus placebo. Demonstrou redução de 53 casos de AVC no grupo placebo para 29 no grupo ativamente tratado.

O estudo ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial)¹⁴ que estudou 42 000 pacientes com hipertensão arterial leve a moderada utilizando diferentes classes de antihipertensivos, com relação à ocorrência de ataque cardíaco, obteve como end point secundário uma menor ocorrência de AVC no grupo de pacientes que recebeu clortalidona ao invés de lisinopril, aparentemente por obter uma maior redução na pressão arterial no primeiro grupo.

No estudo SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program)¹⁵, 4736 pacientes com hipertensão exclusivamente sistólica foram randomizados para receber 12,5mg de clortalidona versus placebo. Ajustes na dose de clortalidona para 25mg, e/ou associação com atenolol 25mg ou reserpina 0,05mg foram realizados, em caso de HA não controlada com o esquema inicial. O seguimento por 5 anos demonstrou redução de 8,2 para 5,2 casos de AVC a cada 100 pacientes tratados em relação ao placebo.

O estudo HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study)¹⁶, conduzido com 9297 pacientes de risco (portadores de evento vascular prévio, ou diabetes associado a outro fator de risco cardiovascular), randomizou pacientes para receber ramipril 10mg versus ramipril 2,5 mg ou placebo, associado ou não a vitamina E. Demonstrou importante redução no risco de AVC no grupo tratado com 10mg de ramipril durante os 5 anos de seguimento. O estudo PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study)¹⁷ randomizou 6105 pacientes com AVC ou AIT prévio para receber perindopril 4mg com ou sem indapamida versus placebo, tendo observado redução do risco relativo de AVC de 28% no grupo tratado em relação ao placebo.

O estudo ACCESS (Acute Candesartan Cilexetil Evaluation in Stroke Survivors)¹⁸ randomizou 339 pacientes com hipertensão severa (> 200/110 mmhg), AVCI fase aguda e paresia motora para receber candesartan cilexetil na dose de 4-16mg iniciado com até 72 hs do AVC versus placebo, com seguimento por 1 ano. Demonstrou redução em 47,5% na combinação de mortalidade total e complicações cardiovasculares e cerebrovasculares.

O estudo SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly), randomizou indivíduos entre 70 e 89 anos com HA leve a moderada a receber candesartan cilexetil 8 a 16mg ao dia, associado ou não a hidroclorotiazida 12,5 mg/d, versus placebo por período de 2 anos, observando 28% na redução de risco de AVC não fatal no grupo tratado em relação ao placebo. ¹⁹

O estudo PROFESS (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) utilizou telmisartan versus placebo associado ou não a dipiridamol mais aspirina versus clopidogrel, tendo como end point primário a recorrência de AVC ^{20,21}. Não houve diferença na recorrência de AVC entre os 2 grupos (9% dos pacientes de ambos os grupos tiveram recorrência). O estudo ONTARGET (ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial), em andamento, inclui pacientes com doença coronariana pévia, para receber ramipril, telmisartana ou ambos, para avaliar ocorrência de AVC e outros eventos cardiovasculares. ¹⁹

Redução do colesterol com estatinas

Recente Metanálise envolvendo cerca de 80 000 pacientes com fatores de risco vasculares mostraram uma redução absoluta no risco de AVC de 0,7% com estatinas (21% na redução relativa do risco) ²²

Tais dados foram confirmados em estudo controlado (HPS – Heart Protection Study) conduzido com 20 536 pacientes de alto risco, ²³ que mostrou redução absoluta de risco de primeiro AVC em 1,4% e redução relativa do risco em 30% com sinvastatina versus placebo. Este mesmo estudo não demonstrou diferença estatisticamente significativa na prevenção secundária de AVC, mas mostrou que pacientes com AVC prévio tiveram redução em outros eventos cardiovasculares e morte cardiovascular com uso de sinvastatina versus placebo.

O estudo SPARCL (Stroke Prevention by aggressive reduction in Cholesterol Levels), randomizou pacientes com AVC ou AIT prévio para uso de atorvastatina 80mg versus placebo, tendo como end point primário a recorrência de AVC, observando-se uma redução absoluta de risco de 2,2% com o uso de atorvastatina (16,5% de redução do risco relativo). ²⁴

Fibrilação Atrial

A fibrilação atrial é o fator de risco mais importante para o AVC cardioembólico, contribuindo com 50% dos casos desta categoria de AVC e um risco de recorrência de 5% ao ano, que aumenta com a idade. ^{25,26}

Metanálise envolvendo 5 grandes estudos, concluiu que a warfarina foi superior ao placebo para prevenção primária de AVC para pacientes com FA, com redução absoluta de risco de 3,1% e redução relativa de risco de 68% (nível I). ²⁵

Nos diferentes estudos, a redução relativa de risco de AVC variou de 27% a 48% com uso de warfarina versus aspirina ²⁷⁻²⁹, e de 47% a 86% com uso de warfarina versus placebo ²⁷⁻³⁰, sendo fortemente eficaz na prevenção secundária, quando, comparada tanto com aspirina como com placebo ²⁷.

O índice de sangramento foi maior com a warfarina, mas o número de casos de hemorragia (9 por 100 pacientes por ano), ainda foi bem menor que a prevenção de casos de AVC (23 por 100 pacientes por ano), justificando o seu uso. ³¹



Estenose carotídea

Os estudos demonstraram indubitável benefício de endarterectomia versus terapia medicamentosa na prevenção secundária de AVC aterotrombótico para pacientes sintomáticos com estenose maior que 70% na carótida interna ipsilateral, (NASCET - North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, ECST - European Carotid Surgery Trial, VACSP 309 - Carotid Endarterectomy and Prevention of Cerebral Ischemia in Symptomatic Carotid Stenosis).³²⁻

³³ A incidência de AVC ou AIT no grupo cirúrgico pôde ser reduzida em até 3 vezes em relação ao grupo que recebeu terapia medicamentosa.³² Menos expressivo, mas também significativo foi o benefício obtido com a endarterectomia nos casos de estenose entre 50% a 69% em indivíduos sintomáticos.³⁴ Tal benefício ficou condicionado a uma porcentagem de complicações menor que 6% envolvendo os procedimentos peri operatórios. Não houve benefício cirúrgico para pacientes sintomáticos com estenose abaixo de 50%.³⁴

Alguns estudos conduzidos com pacientes assintomáticos, com estenose entre 50% e 99%, demonstraram benefício significativo da endarterectomia em relação à terapia medicamentosa (ACAS - Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study, ACST - Asymptomatic Carotid Surgery Trial, VACS - Asymptomatic Carotid Stenosis Veteran Affairs)³⁵⁻³⁷. Os bons resultados destes estudos foram condicionados a um índice de complicações peri-operatórias menor que 3%, portanto não podem ser extrapolados para todos os centros.

Ainda não há evidências que justifiquem a escolha de realização de angioplastia com colocação de stent como opção à endarterectomia. Um pequeno estudo que comparou a técnica de colocação de WALLSTENT endoprotese versus endarterectomia em pacientes com estenose de 60% a 99%, sintomática, tendo como end point primário AVC ipsilateral, morte vascular ou morte relacionada ao procedimento, foi interrompido precocemente por piores resultados no grupo do stent (12,1% versus 3,6%)³⁸. O estudo SAPPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients and High Risk for Endarterectomy)³⁹, comparou as duas técnicas, stent versus endarterectomia em pacientes com estenose sintomática maior que 50% ou assintomática maior que 80%. Foi interrompido precocemente por baixa randomização, no entanto, os resultados estendidos para observação em 2 anos e 3 anos, não demonstraram diferença entre os grupos com relação ao end point primário - incidência cumulativa de um grave evento cardiovascular em 1 ano.

O estudo CAVATAS (Carotid and Vertebral Transluminal Angioplasty Study), comparou as duas técnicas em pacientes com estenose carotídea e também não demonstrou diferença entre os grupos com relação a eventos cardiovasculares em 1 ano. Observou maior índice de complicações com o procedimento cirúrgico (hematomas e paralisia de nervo craniano), e maior índice de reestenose no grupo que realizou angioplastia.⁴⁰

O estudo EVA 3 S⁴¹, que randomizou pacientes com AVC e estenose carotídea ipsilateral > 60% para endarterectomia versus angioplastia com colocação de stent, foi negativo em demonstrar a não inferioridade da angioplastia em relação à endarterectomia, tendo ocorrido 3,9% de AVC ou morte em 30 dias no grupo que realizou endarterectomia versus 9,6% no grupo que realizou angioplastia. Em 6 meses, a incidência de qualquer AVC ou óbito foi de 6,1% no grupo de endarterectomia e de 11,7% no grupo de angioplastia. O Estudo SPACE - Stent-protected Percutaneous Angioplasty of the Carotid vs. Endarterectomy^{42,43}, que randomizou pacientes com estenose severa ipsilateral ao AVC para realizar angioplastia com sistema de proteção e colocação de stent versus endarterectomia, também se mostrou negativo com relação a não inferioridade quando comparado com a endarterectomia. AVC e morte em 30 dias foram ligeiramente superiores no grupo que realizou angioplastia em relação à endarterectomia (6,84% versus 6,34% respectivamente).

Uso de Antiagregantes Plaquetários

- Ácido acetil salicílico (AAS)

AAS reduz a incidência de AVC, infarto do miocárdio ou morte vascular em cerca de 25% (nível I de evidência).⁴⁴

Dois grandes estudos, mostraram que o uso de AAS nas primeiras 48 hs da instalação do AVC reduz a recorrência do AVC. No IST (International Stroke Trial)⁴⁵, e no CAST (Chinese Acute Stroke Trial)⁴⁶, o uso de AAS levou à redução relativa no risco (RRR) de recidiva de AVC em 14 dias e 30 dias, em 23%.

Doses variadas, entre 30mg e 1300mg de AAS têm demonstrado eficácia semelhante na prevenção secundária de AVC, infarto do miocárdio ou morte vascular⁴⁷⁻⁴⁹. Com base nisto, o FDA (Food and Drug Administration) americano, bem como a American Stroke Association, têm recomendado a dose de 50mg a 325mg de AAS na prevenção secundária de AVC^{5,50}. O I Consenso Brasileiro do Tratamento da Fase Aguda do AVC⁵¹, sugere o uso de 200mg a 500mg ao dia.

- Clopidogrel

Depois do AAS, o antiagregante plaquetário mais estudado na prevenção secundária do AVC tem sido o clopidogrel, na dose de 75mg ao dia. Estudos foram conduzidos comparando Clopidogrel versus aspirina⁵², clopidogrel mais aspirina versus clopidogrel⁵³ e clopidogrel mais aspirina versus aspirina⁵⁴.

O estudo CAPRIE (Clopidogrel vs. Aspirina in Patients at Risk of Ischemic Events)⁵², randomizou 19185 pacientes e comparou clopidogrel 75mg/d versus aspirina 325mg/d, na prevenção de AVC, infarto do miocárdio ou morte vascular em pacientes de risco, quais sejam, com doença cardiovascular isquêmica, AVCI ou doença vascular periférica sintomática. Observou RRR em 8,7% com clopidogrel em relação à aspirina (5,32% eventos anuais com clopidogrel versus 5,83% com aspirina).



O estudo MATCH (Management of ATherothrombosis with Clopidogrel in High-risk patients with recent TIA or ischemic stroke)⁵³ randomizou 7599 pacientes com AVCI ou AIT recente com algum fator de risco vascular adicional, para receber clopidogrel 75 mg mais aspirina 75mg, versus clopidogrel 75mg mais placebo, para prevenção secundária de evento composto por AVCI, infarto do miocárdio, morte vascular. Não observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (15,7% vs 16%) no end point primário, mas observou maior índice de hemorragia sintomática no grupo com associação clopidogrel mais aspirina quando comparado àquele que usou apenas clopidogrel mais placebo (2,6% vs 1,3%), concluindo que a associação destes antiagregantes não trouxe benefício adicional e aumentou o risco de sangramento.

O estudo CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance)⁵⁴, recentemente concluído, comparou a associação de clopidogrel 75mg mais aspirina 75-162mg, versus aspirina 75 -162 mg mais placebo, na prevenção de eventos combinados por mortalidade cardiovascular, AVC, infarto do miocárdio em pacientes de alto risco cardiovascular. De forma geral, não se observou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (6,8% de eventos combinados para o grupo clopidogrel mais aspirina, versus 7,3% no grupo aspirina mais placebo). Uma discretíssima diferença a favor da combinação de antiagregantes nos subgrupos com aterotrombose clinicamente evidente e naquele com associação de múltiplos fatores de risco foi sugerida.

· Dipyridamol

O ESPS-2 (European Stroke Prevention Study), estudou 6602 pacientes com AIT ou AVC recente e demonstrou a eficácia do dipyridamol na prevenção secundária de AVC⁵⁵. A associação de dipyridamol 400mg/d mais aspirina 50mg/d, foi superior ao dipyridamol sozinho, bem como à aspirina sozinha na prevenção secundária de AVC quando em comparação com o placebo. A RRR foi de 37% com a terapia combinada, 18,1% com o dipyridamol sozinho e 16,3% com a aspirina sozinha em comparação ao placebo. O principal efeito colateral observado foi cefaléia. Estes dados foram confirmados pelo estudo ESPRIT (European/Australian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial)⁵⁶, que incluiu pacientes com até 6 meses de AIT ou AVCI não incapacitante, de origem aterotrombótica, para receber 30 a 325mg/d (média 75mg/d) de aspirina isoladamente (1376 pacientes), versus terapia combinada de aspirina com dipyridamol 200mg 2 vezes ao dia (1363 pacientes), na prevenção de eventos vasculares combinados (AVCI, IAM ou morte vascular). A terapia combinada mostrou-se mais efetiva (13% de eventos vasculares), do que o uso da aspirina isoladamente (16% de eventos vasculares). Houve mais abandono do uso da terapia combinada que da aspirina isoladamente (470 versus 184), principalmente por cefaléia.

O estudo PROFESS (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes), utilizou dipyridamol mais aspirina versus clopidogrel, associado ou não a telmisartan versus placebo, tendo como end point primário a recorrência de AVC^{20,21}. Não houve diferença na recorrência de AVC entre os 2 grupos (9% dos pacientes de ambos os grupos tiveram recorrência). Portanto, são opções terapêuticas de antiagregantes plaquetários para prevenção secundária de AVCI preferencialmente aterotrombótico e lacunar, o ácido acetil salicílico, o clopidogrel e a associação de dipyridamol mais aspirina. A escolha por um destes esquemas terapêuticos deve basear-se em custo - efetividade, efeitos colaterais, tolerabilidade e resposta terapêutica, de forma individualizada.⁵

SITUAÇÕES ESPECÍFICAS

Estenose Intracraniana

O estudo WASID (Warfarin – Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Study)⁵⁷, incluiu 569 pacientes, com AIT ou AVC recente e estenose intracraniana (50 – 99% em Artéria Carótida Interna, Artéria cerebral média, Artéria vertebral ou artéria basilar), para receber aspirina 1300 mg/d vs warfarina (INR entre 2-3). Não observou diferença na recorrência de AVC entre os grupos, mas houve uma diferença muito grande com relação à ocorrência de hemorragia, que foi muito maior no grupo recebendo warfarina (8,3% vs 3,2%). Tais achados sugerem o uso preferencial de aspirina para prevenção secundária de AVC ou AIT na estenose intracraniana, pela maior segurança.

Ateroma do Arco Aórtico

Têm um risco aumentado de AVC por ateroma de arco aórtico, aqueles pacientes que possuem: ateroma maior que 4 mm ou móvel, placa ulcerada, ou ateroma que se estende para o interior da carótida ou artérias vertebrais⁵⁸⁻⁶⁰.

O estudo ARCH (Aortic Arch Related Cerebral Hazard)¹⁹, está randomizando pacientes com AVC nos últimos 6 meses, atribuído a ateroma de arco aórtico, maior ou igual a 4mm ou móvel, para receber warfarina (INR 2 a 3) vs 75-325mg de aspirina mais clopidogrel 75mg, tendo como end point primário recorrência de AVC, IAM, embolismo periférico ou morte vascular. Portanto, ainda não sabemos qual a melhor profilaxia secundária para pacientes com AVC decorrente de patologia do arco aórtico.

Defeitos septais atriais (forame oval patente e aneurisma septal atrial)

Algumas questões ainda permanecem, com respeito à existência dos defeitos septais atriais e sua relação com a gênese do AVC ou AIT:

1. O forame oval patente (FOP) confere um maior risco de recorrência de AVC?
2. O aneurisma setal atrial (ASA) associado aumenta o risco?
3. Qual a terapia ideal?

O seguimento de pacientes jovens (55 anos), com AVCI de etiologia indeterminada, com e sem defeitos septais atriais, por 4 anos, demonstrou importante recorrência de AVC no subgrupo de pacientes com ambos, FOP e ASA, com 15,9%, enquanto nos casos de FOP isolado e ASA isolado, a recorrência foi baixa e semelhante à dos pacientes sem anormalidades septais atriais (respectivamente 2,3%, 0% e 4,3%). Todos os pacientes, com ou sem defeitos septais atriais estavam em uso de AAS 300mg/d, o que sugere que terapias alternativas devem ser aventadas para aqueles casos com associação de FOP e ASA⁶¹. O estudo PICSS (Patent Foramen Ovale In Cryptogenic Stroke Study)⁶², acompanhou por 2 anos, pacientes com ou sem forame oval patente diagnosticado por ecocardiograma transesofágico, e não encontrou diferença entre os grupos com relação à recorrência de AVC. Não houve diferença também com relação à terapêutica profilática utilizada, warfarina ou aspirina 325mg/d.



O estudo CODICIA⁶³ (Recurrent Cryptogenic Stroke and Right to Left Shunt), observou a recorrência de AVC em 2 anos, em pacientes com AVC criptogênico com 1) comunicação venosa arterial maciça; 2) moderada; ou 3) sem comunicação venosa arterial; e não encontrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. (3,4%, 2,3%, 4,5% respectivamente). Não houve também diferença com relação ao risco de recorrência de acordo com o tratamento utilizado - anticoagulação ou antiagregantes plaquetários - ou com a presença de Aneurisma septal atrial associado.

Alguns estudos em andamento, como o CLOSURE 1 (Evaluation of the STARflex® Septal Closure System in Patients with a Stroke or Transient Ischemic Attack due to Presumed Paradoxical Embolism through a PFO), o RESPECT (Randomized Evaluation of Recurrent Stroke Comparing PFO Closure to Established Current Standard of Care Treatment), PC-TRIAL (Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Embolism), CLOSE (Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulants versus Antiplatelet Therapy to Prevent Stroke Recurrence), pretendem demonstrar a segurança, eficácia e superioridade do fechamento do Forame Oval Patente através do uso de próteses (STARflex ou Amplatzer) com relação à terapia medicamentosa na prevenção de recorrência de AVC em pacientes com AVC atribuído à presença de Forame Oval Patente¹⁹.

Desta forma, até o momento, recomenda-se o uso de AAS 325mg/d para pacientes com defeito septal atrial e AVCI de etiologia indeterminada. Não há evidências que demonstrem a superioridade da warfarina em relação à aspirina nesta situação. Estudos estão sendo conduzidos para comparar a eficácia, segurança e superioridade do fechamento do forame oval patente em relação à terapia medicamentosa.

Craniectomia Descompressiva

O infarto cerebral isquêmico com efeito de massa, também chamado de infarto maligno, ocorre em aproximadamente 10% dos casos de acidente vascular cerebral isquêmico e tem letalidade próxima a 80% com tratamento conservador⁶⁴. Sinais clínicos precoces deste tipo de infarto são: NIHSS maior ou igual a 20 em infartos de hemisfério esquerdo; ou maior ou igual a 15 no hemisfério direito; e presença de náuseas ou vômitos nas primeiras seis horas⁶⁵. História pregressa de hipertensão arterial e de insuficiência cardíaca também aumenta o risco deste tipo de lesão.⁶⁶ Sinais radiológicos precoces de infarto maligno são: hipodensidade acometendo mais de 50% do território da artéria cerebral média ou volume de infarto maior que 145 cm.³⁶⁷ A realização precoce da descompressão cirúrgica parece melhorar o prognóstico dos pacientes, sem o que, principalmente em pacientes jovens o índice de mortalidade pode chegar a mais que 80% dos casos.

A maioria das evidências, até recentemente, consistiam apenas de relatos e séries de casos e estudos caso-controle. Finalmente, a partir de 2006, foram desenhados três estudos prospectivos, randomizados e controlados para melhor tratamento clínico, com desfechos bem estabelecidos para melhora funcional e morte em 30 dias (HAMLET e DECIMAL para melhora funcional e DESTINY para letalidade)⁶⁸⁻⁷⁰. Em geral, os pacientes recrutados para os estudos tinham entre 18 e 60 anos e a cirurgia foi realizada em até 48 horas de evolução do infarto cerebral. Ainda durante a fase de recrutamento de pacientes, foi realizada uma análise combinada dos três estudos utilizando como desfecho principal o estado funcional e, como desfecho secundário a morte. Os 93 pacientes iniciais dos três estudos foram suficientes para a conclusão de que a cirurgia foi muito superior ao tratamento clínico tendo sido inclusive recomendado o encerramento precoce dos estudos⁶⁷.

Os resultados mostraram a necessidade de tratar apenas dois pacientes para evitar uma morte e quatro pacientes para obter um sobrevivente com escala de Rankin menor ou igual a três⁶⁷.

Recomenda-se craniectomia descompressiva precoce para tratamento do infarto cerebral maligno em pacientes com até sessenta anos, antes da apresentação de sinais clínicos ou radiológicos de herniação cerebral, em até 48 horas de evolução. A decisão de craniectomia descompressiva em pacientes acima de 60 anos deve ser individualizada.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adams Jr. H.P. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*, v.24, p.35-41, 1993.
2. Goldstein LB et. Al. Improving the reliability of Stroke Subgroup Classification using the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Criteria. *Stroke* 2001;32:1091-1097.
3. Musolino R et al. Ischaemic stroke in young people: a prospective and long-term follow-up study. *Cerebrovasc Dis* 2003;15:121-128.
4. Mitusch R et al. Systemic embolism in Aortic arch Atheromatosis. *Eur heart J* 1994;. 15:1373-1380.
5. Sacco RL et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. *Stroke* 2006;37:577-617.
6. Hacke W et. al. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-update 2003. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16(4):311-37.
7. Gupta R, Krieger DW. Preventing ischemic stroke: Choosing the best strategy. Review. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2005 May; 72 (5) 433-444
8. 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; 32:280-299.
9. da Silva GV et al. Qual a diretriz de Hipertensão Arterial os Médicos brasileiros devem seguir? Análise comparativa das diretrizes Brasileiras, Européias e Norte Americanas (JNC VII). *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2004, Ago, 83 (2): 179-181.
10. Mion Jr D et al..IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2004 (82) Supl IV.
11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289:2560-72.
12. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003; 21:1011-53.
13. Dahlof B et. Al. Morbidity and Mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP – Hypertension). *Lancet* 1991 Nov 23; 338 (8778): 1281-1285.
14. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903-1913.
15. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991 Jun 26; 265(24):3255-3264.
16. The heart outcomes prevention evaluation study investigators. Effects of an angiotensin – converting – enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high – risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (HOPE). *N Engl J Med*. 2000 Jan 20; 342 (3): 145-153.
17. PROGRESS Colaborative Study Group. Randomised trial of a perindopril – based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001 sep 29;358 (9287):1033-1041.
18. Schraeder J et al. The ACCESS Study: Evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34:1699 – 1703
19. Stroke Trials Registry. www.strokecenter.org/trials/TrialDetail.
20. Hans-Christoph Diener, Ralph L Sacco, Salim Yusuf et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 875-8.

21. Hans-Christoph Diener, Ralph L Sacco, Salim Yusuf et al. Aspirin and Extended-Release Dipyridamole versus Clopidogrel for Recurrent Stroke. *New Engl J Med* 2008; 359: 1239-51
22. Cheung BMY, Lauder IJ, Lau CP, et al. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57:640–651.
23. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363:757–767.
24. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2006 Aug 10;355(6):549-59
25. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154:1449–1457.
26. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22:983–988.
27. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in nonrheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342:1255–1266.
28. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: the Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989; 1:175–178.
29. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994; 343:687–691.
30. Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; 323:1505–1511.
31. Van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs. aspirin in nonvalvular atrial fibrillation. An individual patient metaanalysis. *JAMA* 2002; 288:2441–2448.
32. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325:445–453.
33. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group*. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *The Lancet*. 1998 May 9;351(9113):1379-87
34. Mayberg MR et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *JAMA* 1991 Dec 18; 266(23): 3289-94.
35. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995; 273:1421–1428.
36. Halliday A, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363:1491–1502.
37. Hobson RW et al. Efficacy of Carotid Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1993 Jan 28; 328(4): 221-7
38. Alberts MJ. Results of a Multicenter Prospective Randomized Trial of Carotid Artery Stenting vs. Carotid Endarterectomy. 26th International Stroke Conference. *Stroke* 2001; 32:325-d
39. Yadav JS et al. Protected Carotid-Artery Stenting versus Endarterectomy in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7; 351(15):1565-7
40. CAVATAS Investigators. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001 Jun 2; 357(9270):1729-37.
41. Jean-Louis Mas, Gilles Chatellier, Bernard Beyssen et al. Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis. *N Engl J Med*. 2006 Oct 19;355(16):1660-7.
42. The SPACE Collaborative Group. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2006 Oct 7;368(9543):1239-47
43. Stingele R, Berger J, Alfke K, Eckstein HH ET AL. Clinical and angiographic risk factors for stroke and death within 30 days after carotid endarterectomy and stent-protected angioplasty: a subanalysis of the SPACE study. *Lancet Neurol*. 2008 Mar;7(3):216-22.



44. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy I: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists Collaboration. *BMJ* 1994; 308:81–106.
45. International Stroke Trial Collaborative Group. International stroke trial (IST): A randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349:1569–1581.
46. 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; 349:1641–1649.
47. The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991; 325:1261–1266.
48. Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB, et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial: ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. *Lancet* 1999; 353:2179–2184.
49. Algra A, van Gijn J. Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60:197–199.
50. Food and Drug Administration. Internal analgesic, antipyretic, and antirheumatic drug products for over-the-counter human use: final rule for professional labeling of aspirin, buffered aspirin, and aspirin in combination with antacid drug products. *Fed Regist* 1998; 63:56802–56819.
51. Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares. Primeiro Consenso Brasileiro do Tratamento da Fase Aguda do Acidente Vascular Cerebral. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59(4):972-980
52. CAPRIE Steering committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996 Nov 16; 348(9038):1329-1339.
53. Diener HC et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high risk patients (MATCH): randomised, double blind, placebo, controlled trial. *Lancet* 2004 Jul 24;364(9431):331-7
54. Bhatt DL et al. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic event prevention: rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance (CHARISMA) trial. *N Engl J Med* 2006 Mar 12.
55. Diener HC et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996 Nov;143(1-2):1-13.
56. ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomized controlled trial. *Lancet*. 2006 May 20;367(9523):1665-73.
57. Chimowitz MI et al. Comparison of Warfarin and Aspirin for Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis. *N Engl J Med*. 2005 Mar 31;352(13):1305-16
58. Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, et al. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N Engl J Med* 1992; 326:221–225.
59. The French Study of Aortic Plaques in Stroke Group. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996; 334:1216–1221.
60. Fujimoto S, Yasaka M, Otsubo R, et al. Aortic arch atherosclerotic lesions and the recurrence of ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35:1426–1429.
61. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001; 345:1740–1746.
62. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, et al. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002; 105:2625–2631.
63. Serena J, Marti-Fabregas J, Santamarina E et al. Recurrent Stroke and Massive Right – to left – Shunt. Results From the Prospective Spanish Multicenter (CODICIA) Study. *Stroke*. 2008; 39:3131-3136.
64. Schwab S, Steiner T, Aschoff A, Schwarz S, Steiner HH, Jansen O, Hacke W. Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998; 29: 1888-93.
65. Krieger DW, Demchuk AM, Kasner SE, Jauss M, Hantson L. Early clinical and radiological predictors of fatal brain swelling in ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30: 287-92
66. Kasner SE, Demchuk AM, Berrouschot J, Schmutzhard E, Harms L, Verro P, Chalela JA, Abbur R, McGrade H, Christou I, Krieger DW. Predictors of fatal brain edema in massive hemispheric ischemic stroke. *Stroke* 2001; 32: 2117-23.

67. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, Amelink GJ, Schmiedeck P, Schwab S, Rothwell PM, Bousser MG, van der Worp HB, Hacke W. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: A pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007; 6:215-22

68. Hofmeijer J, Amelink GJ, Algra A, van Gijn J, Macleod MR, Kappelle LJ, van der Worp HB. Hemicraniectomy after middle cerebral artery infarction with life-threatening edema trial (HAMLET). Protocol for a randomised controlled trial of decompressive surgery in space-occupying hemispheric infarction. *Trials* 2006; 7: 29.

69. Juttler E, Schwab S, Schmiedek P, Unterberg A, Hennerici M, Woitzik J, Witte S, Jenetzky E, Hacke W, for the DSG. Decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery (DESTINY): A randomized, controlled trial. *Stroke* 2007; 38: 2518-25.

70. Vahedi K, Vicaut E, Mateo J, Kurtz A, Orabi M, Guichard J-P, Boutron C, Couvreur G, Rouanet F, Touze E, Guillon B, Carpentier A, Yelnik A, George B, Payen D, Bousser M-G, on behalf of the DI. Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL trial). *Stroke* 2007; 38: 2506-17.



