

Acidente vascular cerebral

Roberto de Magalhães Carneiro de Oliveira, Luiz Augusto Franco de Andrade

Resumo

Os acidentes vasculares cerebrais (AVCs) estão entre as principais causas de morte e incapacitação física em todo o mundo desenvolvido. Nos Estados Unidos da América, aproximadamente 500 mil pessoas apresentam um AVC novo ou recorrente a cada ano. Dessas, 150 mil morrem anualmente por AVC. Os ataques isquêmicos transitórios (AITs) comumente duram poucos minutos (de 2 a 15 minutos). Episódios abruptos, durando apenas poucos segundos, provavelmente não são AITs. Os AITs constituem uma emergência. Estão para o infarto cerebral assim como a angina instável está para o infarto agudo do miocárdio. Os acidentes vasculares cerebrais isquêmicos (AVCI) podem ser classificados, segundo o mecanismo etiológico envolvido, em: aterotrombótico, cardioembólico, lacunar, hemodinâmico

e venoso. Essa diferenciação é fundamental na prevenção secundária eficiente. Estudos cooperativos mostraram que, em pacientes sintomáticos com mais de 70% de estenose de carótida, a endarterectomia é efetiva na redução do risco de um AVC ipsilateral subsequente. Na fase aguda dos AVCI o tratamento pode incluir o uso de anticoagulantes, cuidados para não baixar indevidamente a pressão arterial, cuidados clínicos gerais e, em casos muito selecionados, o uso de agentes fibrinolíticos. Uma revisão a respeito dos principais ensaios clínicos com esses agentes é apresentado pelos autores. Os AVCs hemorrágicos (AVCHs) representam aproximadamente 10% dos AVCs e tendem a ocorrer mais cedo que os infartos. A hipertensão arterial e o aumento da idade são os principais fatores de risco para o AVCH. São apresentadas considerações a respeito da etiopatogenia dos AVCHs e condutas de tratamento nesses pacientes.

Palavras-chave: Acidente vascular cerebral; Ataque isquêmico transitório; Acidente vascular cerebral isquêmico; Acidente vascular cerebral hemorrágico; Hipertensão arterial.

Recebido: 12/06/01 – Aceito: 26/08/01

Rev Bras Hipertens 8: 280-90, 2001

Os acidentes vasculares cerebrais (AVCs) estão entre as principais causas de morte e incapacitação física em todo o mundo desenvolvido. Nos Estados Unidos da América, aproximadamente 500 mil pessoas apresentam um AVC novo ou recorrente a cada ano. Dessas, 150 mil morrem anualmente por AVC. Existem mais de 3 milhões de sobreviventes de AVC naquele país; e os custos anuais, diretos e indiretos, decorrentes da perda de produtividade com esses pacientes, ultrapassam os

18 bilhões de dólares. A cada ano, 50 mil norte-americanos sofrem ataques isquêmicos transitórios (AITs), e quase um terço desses desenvolve subsequentemente um AVC.

Ataques isquêmicos transitórios

O AIT é definido como breve episódio de perda da função cerebral, devido a isquemia, que pode ser

localizada em uma porção do sistema nervoso central suprida por um determinado sistema vascular (carotídeo direito ou esquerdo, ou vertebrobasilar), e para o qual não se encontra nenhuma outra causa. Arbitrariamente, por convenção, os déficits devem durar menos de 24 horas. Os AITs comumente duram poucos minutos (de 2 a 15 minutos). Episódios abruptos, durando apenas poucos segundos, provavelmente não são AITs. Existem condições incomuns que fogem a essa

Correspondência:

Luiz Augusto Franco de Andrade
Rua Borges Lagoa, 1.231, sala 44
CEP 04038-033 – São Paulo, SP

definição¹. Um estudo cooperativo de AITs estabeleceu uma duração mediana de 14 minutos para os AITs de origem carotídea e 8 minutos para os de origem vertebrobasilar². Dois terços dos eventos isquêmicos, que espontaneamente são revertidos, fazem-no dentro de 1 hora. As chances de resolução em cada hora subsequente são menores que 2%³. Mesmo havendo resolução clínica dos sintomas, podemos encontrar alterações nos exames de diagnóstico de imagem (tomografia computadorizada e ressonância magnética de crânio).

Pacientes com AITs frequentemente mostram lesões nos exames diagnósticos de imagem, nem sempre relacionadas aos seus sintomas, mas denotando comprometimento vascular isquêmico pregresso. Nesses casos, utiliza-se o termo “infarto cerebral com sinais transitórios”, quando a anormalidade encontrada é condizente com a sintomatologia neurológica apresentada. Estudo realizado em Lausanne, na Suíça, detectou 5 pacientes com AITs, entre 75 pacientes com oclusão da artéria carótida interna. A tomografia computadorizada de crânio (TC) desses pacientes mostrava pequenos infartos profundamente localizados, quase indistinguíveis dos infartos lacunares. Os autores acreditam que os infartos cerebrais com sinais transitórios correspondam a necrose cerebral incompleta, relacionada a suprimento de rede colateral bem desenvolvida, ou a isquemias recorrentes na região de um infarto silencioso antigo⁴. Levantamento realizado no New York Hospital do Cornell Medical Center, no período de 1980 a 1986, registrou 382 pacientes com AITs, tendo 50% apresentado resolução completa dos sintomas em menos de 30 minutos, e 59% na primeira hora³.

Os episódios mais prolongados de AIT habitualmente apresentam al-

teração à TC ou à ressonância magnética (RM) de crânio, especialmente quando se utilizam as técnicas mais recentes de aquisição de imagens (técnicas de perfusão e difusão). Nicolaidis et al. estudaram 149 pacientes com AITs hemisféricos; 48% tinham infarto à TC, e 35% tinham um infarto no hemisfério correspondente aos sintomas⁵. Nesse mesmo estudo, os autores levantaram o resultado de 17 trabalhos sobre a frequência de infartos em TC de pacientes com AITs hemisféricos. De 738 pacientes, 154 (20%) tinham infartos à TC. A RM é mais sensível que a TC no diagnóstico de infartos cerebrais. Desses estudos tiram-se duas conclusões: 1) que os AITs e os AVCIs fazem parte de um mesmo processo patológico, causado pela isquemia cerebral; 2) se um médico observa um paciente com déficits clínicos, devidos à isquemia, e estes sinais duram mais de uma hora, existe alta probabilidade de ele estar diante de um infarto cerebral⁶. Assim se justifica o rigor no tratamento e investigação dos AITs.

O diagnóstico dos AITs depende da habilidade na coleta da história dos episódios e de sua interpretação, exceto nos casos em que o médico assiste ao episódio. Alguns sintomas, como dormência ou formigamento, são comuns, mas nem sempre indicativos de AIT. O padrão dos déficits, a duração e as circunstâncias em que apareceram são muito importantes no diagnóstico. A correlação dos sintomas e sinais com um território vascular é fundamental. Os antecedentes progressivos de déficits semelhantes e os fatores de risco que o paciente apresenta também têm peso no diagnóstico. Por outro lado, a presença de cefaléia, alteração no nível de consciência ou fenômenos positivos pesam contra o diagnóstico de AIT. Estudo realizado em Lisboa procurou analisar a acurácia no diagnóstico dos AITs por clínicos gerais e concluiu que o

conceito de AIT foi entendido de modo diferente entre neurologistas e clínicos gerais. Comparativamente, os clínicos gerais identificaram sintomas como confusão e queda inexplicada mais compatível com AIT, e paresia facial inferior e cegueira monocular transitória mais improvável de ser AIT. Isso serviu de alerta para que pacientes com diagnóstico de AIT, estabelecido por clínicos gerais, fossem reavaliados por neurologistas⁷. Mesmo quando se tem uma história cuidadosa, o reconhecimento dos AITs pode ser difícil, e especialistas podem discordar quanto ao diagnóstico⁸.

Os AITs podem preceder infartos de todos os tipos, e sua frequência varia dependendo da etiologia. Os AITs são mais comuns em pacientes com doença aterosclerótica de grandes vasos. Em estudos recentes, os AITs ocorreram antes de 25% a 50% dos infartos aterotrombóticos, de 11% a 30% dos infartos cardioembólicos e de 11% a 14% dos infartos lacunares^{9,10,11,12}.

Pessoas com AITs têm maior risco para infarto cerebral que o restante da população. O risco de apresentar AVC após um AIT é de 24% a 29% durante os próximos 5 anos. Esse risco é de 4% a 8% no primeiro mês e de 12% durante o primeiro ano. O risco de AVC em pacientes com AIT é aumentado de 13 a 16 vezes durante o primeiro ano e aproximadamente 7 vezes durante os 5 anos subsequentes.

Diferentes subgrupos apresentam prognósticos diferentes. Pacientes com AITs hemisféricos e estenose de carótida maior que 70% têm prognóstico particularmente ameaçador, com uma taxa de AVC maior que 40% em 2 anos¹³. Pacientes com sintoma de déficit visual monocular, assim como pacientes jovens, têm melhor prognóstico. Os principais fatores de risco para eventos cardioembólicos na gênese dos AITs são: fibrilação atrial, estenose mitral, próteses valvares

cardíacas, infarto do miocárdio recente, trombo ventricular esquerdo (especialmente se for móvel ou pediculado), mixoma atrial, endocardite infecciosa, cardiomiopatias dilatadas e endocardite marântica; outros fatores de risco menos importantes são: prolapso de válvula mitral, calcificação do anel mitral intensa, forâmen oval patente, aneurisma do septo atrial, estenose aórtica calcificada, anormalidades da contratilidade do ventrículo esquerdo e placas ateromatosas no arco aórtico.

A avaliação dos pacientes com AITs visa à definição da causa para determinar-se o prognóstico e o tratamento preventivo correto. Para que não haja realização de exames desnecessários, deve-se ter coerência na seqüência de exames, partindo do mais provável para o mais raro. Pacientes com manifestações sugestivas de AIT devem realizar uma TC na avaliação diagnóstica inicial, visando excluir hematoma subdural crônico ou tumor cerebral. Apesar das vantagens da RM sobre a TC na detecção de infartos cerebrais, na fase aguda não há necessidade de realizar a RM. A RM é justificada quando a detecção de um infarto no território vertebrobasilar puder alterar a conduta terapêutica¹⁴. Estudo por RM com técnica de difusão e perfusão

pode auxiliar na definição diagnóstica. A figura 1 apresenta uma seqüência de condutas na investigação por imagens dos AVCs.

Vários métodos de avaliação de vasos são úteis na investigação de pacientes com AITs. Os riscos de complicações aumentam quanto mais invasivo for o procedimento. Exames de ultra-som e angiorressonância (ângio-RM) são não-invasivos, angiotomografia computadorizada (ângio-TC) e SPECT (*single-photon emission computed tomography*) são relativamente não-invasivos, e a angiografia cerebral é invasiva. As técnicas de investigação não-invasivas estão indicadas na fase inicial em pacientes com AIT, em particular para o estudo dos vasos envolvidos no aparecimento de sintomas de AIT hemisférico ou amaurose fugaz. Devem-se utilizar todos os métodos que possam, somados, permitir adequado diagnóstico quanto ao grau de estenose, presença e característica das placas, presença de ulcerações, dissecações ou displasia fibromuscular.

As características da placa podem alterar significativamente os eventos isquêmicos subseqüentes. Placas ecoluscentes e heterogêneas têm alto conteúdo lipídico, ou hemorragia intraplaca, que pode produzir ulceração da placa, levando a maior potencial

embolígeno. Em um estudo de pacientes assintomáticos com doença carotídea, apenas 20% a 30% dos pacientes tinham placas ecoluscentes, em contraste com pacientes sintomáticos, nos quais as placas ecoluscentes representavam 70%^{15,16}. A TC de crânio em pacientes com placas carotídeas demonstrou uma freqüência de 36% de infarto cerebral em pacientes com placas ecoluscentes, mas apenas 6% em pacientes com placas ecogênicas, sugerindo que os primeiros têm uma taxa de AVC duas a quatro vezes maior que aqueles com placas ecogênicas^{15,16}. Uma avaliação do grupo-controle do estudo *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)* demonstrou que pacientes com alto grau de estenose carotídea, na ausência de ulceração à angiografia, tinham uma taxa de AVC em 2 anos de 17%, comparada a 30% se a ulceração estivesse presente, com grau semelhante de estenose¹⁷. A característica mais importante da placa na avaliação do risco de novos eventos é a porcentagem de estenose na porção proximal da artéria carótida interna. Isso é válido tanto para pacientes sintomáticos quanto para os assintomáticos.

Para reduzir o risco de novos AITs ou AVCs em pacientes com AIT, recomenda-se: cessar o tabagismo; tratar

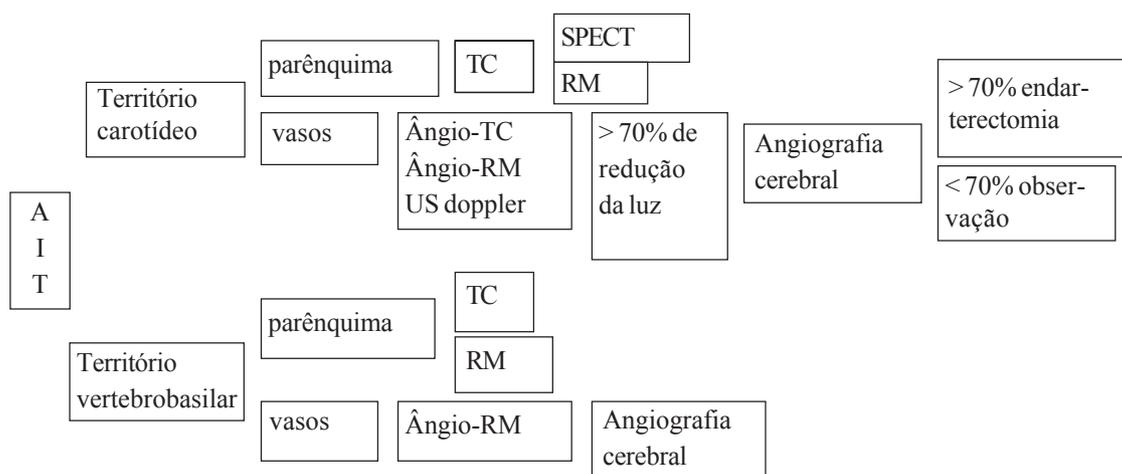


Figura 1 – Seqüência de condutas na investigação por imagem dos AVCs.

agressivamente a hipertensão arterial, mantendo a pressão sistólica abaixo de 140 mmHg (160 mmHg para pacientes acima de 60 anos) e pressão diastólica abaixo de 90 mmHg; tratar adequadamente doença arterial coronária, arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca e doença orovalvar; cessar o uso de contraceptivos orais ou, no mínimo, utilizar formulações com baixos teores de estrógeno; deve-se tratar a dislipidemia e estimular a atividade física. Não se recomenda a descontinuação de estrógeno pós-menopausa¹⁸.

Os AITs constituem uma emergência. Estão para o infarto cerebral assim como a angina instável está para o infarto agudo do miocárdio. Existem controvérsias a respeito de qual a conduta mais correta para o controle dos AITs recentes. Alguns autores advogam o uso imediato de heparina intravenosa para pacientes com alto risco de novos AITs, ou com AITs de gravidade ou frequência crescentes. Todavia, nenhum grande estudo randomizado foi realizado para comparar a ação da heparina aos antiagregantes plaquetários. Devemos considerar a provável ou conhecida etiologia dos eventos. O ácido acetilsalicílico e a ticlopidina são benéficos na prevenção de AVC após um AIT. Analisando o benefício relativo, os efeitos colaterais e os custos dessas drogas, o ácido acetilsalicílico é considerado droga de escolha para iniciar o tratamento antitrombótico¹⁸. A dose ideal de ácido acetilsalicílico é controversa, mas aceita-se que 325 mg por dia sejam suficientes para proteção adequada com poucos efeitos colaterais. O clopidogrel também tem sido utilizado com sucesso, mas a um custo ainda muito elevado.

O uso das “estatinas” no controle das placas carotídeas necessita de maiores estudos; contudo, dados preliminares sugerem que essas drogas têm importante papel na prevenção de ulce-

rações e no controle do crescimento das placas ateromatosas¹⁹. Os efeitos antioxidantes desses fármacos sobre as placas coronárias já são bem conhecidos.

Acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI)

Os AVCI podem ser classificados, segundo o mecanismo etiológico envolvido, em: aterotrombóticos, cardioembólicos, lacunares, hemodinâmicos e venosos. Essa diferenciação é fundamental na prevenção secundária eficiente.

O *infarto cerebral aterotrombótico* ocorre quando a aterosclerose envolve determinados sítios das artérias intra e extracranianas, levando à sua oclusão ou a um de seus ramos. Existem dois mecanismos principais pelos quais a aterosclerose leva ao infarto. Pode haver trombose a partir de uma placa aterosclerótica com obstrução da luz arterial ou fragmentação de uma placa ou trombo sobreposto a esta, com embolia artério-arterial. História de AITs e sopro carotídeo são mais frequentes em pessoas com infarto aterotrombótico que em outros tipos de AVC. O diagnóstico clínico se baseia no achado de estenose ou oclusão arterial por aterosclerose em um ou mais sítios. O infarto pode ser pequeno e indistingüível daqueles de origem cardioembólica.

Estudos anatomopatológicos têm mostrado que a distribuição das lesões ateroscleróticas não ocorre ao acaso ao longo da rede arterial cerebral. O sistema arterial carotídeo é principalmente afetado na bifurcação da carótida, no sifão carotídeo e no segmento M1 da artéria cerebral média. No sistema vertebrobasilar, o primeiro e o quarto segmentos das artérias vertebrais e o primeiro segmento da artéria basilar são os mais

acometidos. Os fatores que levam essas lesões a tornarem-se sintomáticas não são bem conhecidos, mas sabe-se que estenoses superiores a 70% estão linearmente associadas ao aumento do risco de infarto cerebral distal²⁰.

Estudos cooperativos mostraram que, em pacientes sintomáticos com mais de 70% de estenose de carótida, a endarterectomia é efetiva na redução do risco de um AVC ipsilateral subsequente¹⁷. *Devemos, entretanto, conhecer e indicar equipe de cirurgias vasculares cujo risco cirúrgico seja inferior a 3%*.

As indicações para a endarterectomia dependem do risco cirúrgico, tanto para pacientes com doença aterosclerótica carotídea assintomáticos quanto para os sintomáticos. Essas indicações levam em consideração o grau de estenose e o tipo de placa. A presença de úlceras na placa, documentada pela angiografia, tem sido um marcador para o risco de AVC subsequente. O tamanho e a extensão da lesão têm sido correlacionados com a evolução neurológica. Usando o filme da angiografia convencional, o tamanho da úlcera pode ser estabelecido multiplicando-se o comprimento pela largura da úlcera em milímetros. Assim, úlceras medindo < 10 mm² são definidas como úlceras “A”; úlceras que variam de 10 mm² a 40 mm² são definidas como úlceras “B”, e úlceras que excedem 40 mm² são definidas como úlceras “C”²¹. A presença de uma úlcera “C”, independente de estenose carotídea associada, identifica um grupo de pacientes que estão sob risco de AVC de 7,5% ao ano²². A presença de pequenas úlceras “A” não está associada a aumento no risco de AVC. Existem controvérsias a respeito das úlceras “B”, com alguns autores relacionando estas a um risco de AVC de 4,5% ao ano²², enquanto outros não encontraram qualquer relação²³.

A embolia artério-arterial a partir de placas aórticas foi mais recentemente avaliada. Em aproximadamente 40% dos infartos cerebrais a causa é desconhecida, ou os achados se limitam à estenose carotídea inferior a 70%, ou a anormalidades cardíacas discretas, que não podem ser aceitas como uma causa definitiva²⁴. Com o advento do ecocardiograma transesofágico começou-se a detectar placas no arco aórtico mais facilmente^{25,26}.

Uma série de estudos recentes estabelece uma relação estatística entre a presença de placas ateroscleróticas no arco aórtico e o AVCI^{27,28,29,30,31,32}. Em pacientes com placas maiores que 5 mm, comparados com grupo-controle, encontrou-se um risco de apresentarem AVCI, infarto do miocárdio ou embolia periférica de 33% em 2 anos; se analisarmos apenas eventos retinianos e AVCI, o risco é de 16% em 2 anos, enquanto esse risco é de 7% no grupo-controle, sem ateromas³³. Placas ateroscleróticas ≥ 4 mm de espessura na aorta ascendente e arco aórtico proximal foram encontradas em 14,4% dos pacientes com infarto cerebral e em 2% do grupo-controle ($p < 0,001$)²⁷. Encontrou-se forte associação entre placas de 1 mm a 3,9 mm de espessura e estenose carotídea; mas, para placas acima de 4 mm de espessura, o risco de AVCI aumenta de menos de 5 para mais de 13 vezes. Esse aumento foi observado somente para placas maiores que 4 mm de espessura localizadas próximo ao óstio da artéria subclávia esquerda, e não para placas distais ao óstio. Acredita-se que as placas com mais de 4 mm de espessura apresentem em sua composição material trombótico superposto a placas ulceradas³⁴. Assim, placas aórticas maiores que 4 mm de espessura são um novo, forte e independente fator de risco para infartos cerebrais, com possível relação etiológica em alguns pacientes.

A abordagem terapêutica nesses pacientes ainda não está determinada. Existem relatos de casos de trombólise ou remoção cirúrgica dos ateromas demonstrados por ecocardiograma transesofágico^{35,36}. Outra opção é a anticoagulação, embora haja quem questione sua segurança, já que o anticoagulante pode facilitar microembolização de cristais de colesterol pela remoção do trombo sobre uma placa ulcerada³⁷. O papel dos anticoagulantes e antiagregantes plaquetários na prevenção dos infartos cerebrais a partir de trombos de placas no arco aórtico ainda precisa ser mais bem estudado.

Os infartos de zonas limítrofes, também chamados de infartos das zonas divisórias das águas (*watershed areas*), secundários a um mecanismo hemodinâmico, são bem menos comuns. Podem estar associados a estenose crítica das artérias carótidas ou a distúrbios hemodinâmicos, hipotensão ou bradiarritmia. Sua real prevalência ainda não pode ser estimada, porém, quanto mais se investigam pacientes que passaram por períodos de hipotensão prolongada, como em grandes cirurgias, mais se podem encontrar exemplos desse tipo de AVC.

O controle ideal da pressão arterial ainda não está estabelecido. Um aumento leve ou moderado da pressão arterial é observado frequentemente nos pacientes com AVC, de modo transitório, e parece ser um mecanismo compensatório devido à perda da auto-regulação cerebral, durando poucos dias e usualmente não necessitando de tratamento³⁸. Algumas condições podem contribuir para o aumento da pressão arterial, como estresse, dor, repleção vesical, aumento da pressão intracraniana ou resposta fisiológica à hipóxia; a pressão diminui espontaneamente ao se corrigirem tais alterações. Além disso, deve-se considerar a perda da auto-regulação do fluxo sanguíneo

cerebral que ocorre na região atingida pela isquemia, e o agravamento da lesão com a eventual redução da pressão arterial, por diminuição da perfusão. Pacientes cronicamente hipertensos, por sua vez, têm a auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral adaptada a níveis pressóricos mais elevados, e uma redução abrupta pode trazer maior sofrimento cerebral.

Nos casos de hipertensão acentuada, a redução da pressão arterial deve ser cautelosa e lenta. Tem-se indicado o uso de medicamentos anti-hipertensivos quando a pressão arterial média estiver acima de 130 mmHg ou a pressão arterial sistólica estiver acima de 220 mmHg. Havendo hipertensão arterial associada a transformação hemorrágica, infarto do miocárdio, dissecação de aorta torácica ou insuficiência renal secundária, devem-se usar fármacos parenterais, como o enalapril ou o labetalol. No controle da hipertensão arterial associado a hipertensão intracraniana devem-se evitar drogas que promovam vasodilatação cerebral (nitroprussiato de sódio) e aquelas que induzem rápida queda da pressão arterial, como os bloqueadores de canal de cálcio via sublingual. A maioria dos pacientes pode ser tratada com betabloqueadores ou inibidores da enzima conversora da angiotensina. Diuréticos devem ser evitados por causar hipovolemia e potencialmente agravar o quadro neurológico. A hipotensão arterial é rara; hipovolemia é a causa mais comum. A correção da hipovolemia e a normalização do débito cardíaco são prioritários na fase inicial do AVC. No tratamento da hipertensão arterial já deveremos ter selecionado se o paciente é ou não candidato ao uso de trombolítico; na dependência dessa conduta, usaremos fármacos distintos.

O uso de agentes trombolíticos ou fibrinolíticos, no infarto agudo do miocárdio, abriu caminho para pesquisas desses medicamentos no tratamento do AVCI. Nessa época, importantes

estudos tornaram mais seguro e possível o uso de agentes trombolíticos no AVCI. Após o fracasso do uso de trombolíticos em casos isolados de infarto cerebral, foram realizados estudos controlados com estreptocinase e com rt-PA^{39,40,41,42,43}. A partir destes estudos estabeleceram-se limites e condições para tratamento trombolítico mais seguro. A tabela 1 apresenta os resultados dos principais estudos.

Os melhores resultados foram obtidos no estudo *NINDS*, e seus métodos serviram de base para que a Academia Americana de Neurologia⁴⁴ e a American Heart Association⁴⁵ indicassem critérios e procedimentos necessários para um tratamento seguro e eficaz. Atente-se para o número considerável de eventos de hemorragia intracerebral obtidos em todos os estudos multicêntricos, seja com a droga-teste, seja com o placebo, o que significa que deveremos buscar métodos mais acurados de seleção de pacientes. O conhecimento e a conferência dos critérios de exclusão deste protocolo são pré-requisitos essenciais à segurança do tratamento.

A trombólise não deve ser realizada a menos que o diagnóstico seja estabelecido por médico especializado em

diagnóstico de AVC e capacitado a interpretar CT de crânio⁴⁵. Estudo avaliando a acurácia na interpretação da CT de crânio entre médicos do setor de emergência, neurologistas e radiologistas concluiu que mesmo estes últimos não estavam suficientemente capacitados a identificar hemorragia intraparenquimatosa, o que os impedia de realizar adequadamente a seleção de pacientes candidatos à trombólise⁴⁶. Estimula-se o treinamento de pessoal na área específica de doenças vasculares cerebrais para aperfeiçoamento do diagnóstico. Em todos os locais em que se realiza tratamento do AVC com agentes trombolíticos, em qualquer parte do mundo, o fator limitante mais freqüente é o tempo decorrido entre o início do processo de AVC e a chegada do paciente ao hospital, não permitindo uma avaliação adequada por equipe treinada para este fim, em tempo de indicar o tratamento com segurança.

Habitualmente não se recomenda a redução da pressão arterial (PA) em pacientes com AVCI na fase aguda; contudo, vários autores já mostraram que a PA sistólica elevada, acima de determinados níveis, está fortemente associada à transformação hemorrágica e a piores resultados no

tratamento trombolítico^{47,48}. Assim, deve-se reduzir a pressão arterial do paciente para níveis que permitam a este receber o trombolítico. Após a infusão do rt-PA, a pressão arterial deve ser mantida abaixo dos parâmetros mencionados por pelo menos 24 horas.

A injeção intra-arterial de trombolíticos é uma alternativa no tratamento do AVCI na fase aguda, tendo a vantagem de permitir concentração local mais elevada do agente e menor concentração sistêmica do mesmo. Outra vantagem seria a seleção mais segura dos pacientes com demonstração do ramo ocluído da artéria pela angiografia. Aqui veremos que o fator tempo, limitante da indicação do trombolítico, torna-se mais crítico, pois a realização de um estudo angiográfico, após todos os trâmites habituais da internação do paciente, das avaliações clínicas e neurológica necessárias, costuma demandar tempo maior que o máximo tolerado para a indicação do fármaco.

Vários estudos clínicos não-controlados têm analisado a ação de fibrinolítico intra-arterial para o tratamento de infarto cerebral agudo. Nesses estudos mais de uma centena de pacientes foram submetidos a tratamento fibrinolítico pela injeção de rt-PA ou urocinase no

Tabela 1 – Resultados dos principais estudos com trombolíticos em infarto cerebral agudo

Estudo/ (Janela terapêutica)		N	Dose	Fármacos adicionais	Seguimento	Mortalidade precoce (%)	Mortalidade 90-180 dias (%)	Hemorragia intracraniana (%)
<i>NINDS</i> (<3h)	rt-PA	312	0,9 mg/kg	Nenhum	6m	12	17	10
	Placebo	312				15	20	3
<i>ECASS</i> (<6h)	rt-PA	313	1,1 mg/kg	Nenhum	3m	17	22	42
	Placebo	307				12	15	36
<i>ASK</i> (3-4h)	SK	106	1.5 X10 ⁶ U	Aspirina	3m	...	43	...
	Placebo	122				...	22	...
<i>MAST-E</i> (<6h)	SK	137	1.5 X10 ⁶ U	Nenhum	6m	35	44	35
	Placebo	133				18	35	12
<i>MAST-I</i> (<6h)	SK	313	1.5 X10 ⁶ U	Aspirina	6m	26	35	25
	Placebo	309				11	24	9

rt-PA = ativador de plasminogênio tissular recombinante; *NINDS* = *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*; *ECASS* = *European Cooperative Acute Stroke Study*; *ASK* = *Australian Streptokinase Trial*; *MAST-E* = *Multicenter Acute Stroke – Europe*; *MAST-I* = *Multicenter Acute Stroke – Italy*; SK = estreptocinase.

sistema carotídeo ou vertebrobasilar^{49,50}. Apenas um estudo randomizado (*PROACT*) comparou a evolução entre pacientes com infarto no território da artéria cerebral média que receberam pró-urocinase com o grupo-placebo; não houve diferença no resultado⁵¹. Estudos controlados, mais amplos, são necessários para determinar quais as drogas mais adequadas, para quais situações e em que doses.

Hemorragia intraparenquimatosa ou acidente vascular cerebral hemorrágico (AVCH)

Os AVCHs representam aproximadamente 10% dos AVCs e tendem a ocorrer mais cedo que os infartos. São mais frequentes que a hemorragia subaracnóideia e mais agressivos que o infarto cerebral. Alguns dados apontam mortalidade entre 30% e 50% no primeiro mês, metade das mortes ocorrendo nos primeiros 2 dias. Após 1 mês, 10% apresentam vida independente e, após 6 meses, 20%⁵².

A hipertensão arterial e o aumento da idade são os principais fatores de risco para o AVCH. Existe discreta predileção por homens e negros jovens e de meia idade. A incidência entre asiáticos também é maior que entre ocidentais. Fatores alimentares podem afetar a incidência de AVCH. Homens japoneses, que vivem no Japão, apresentam maior incidência de AVCH que aqueles que se mudaram para os EUA⁵³. Negros dos EUA apresentam risco significativamente maior que brancos⁵⁴.

Os AVCHs atribuídos à hipertensão ocorrem caracteristicamente nos núcleos da base, tálamo, ponte e cerebelo. Essas áreas são supridas por vasos de pequeno calibre, ramos diretos

de vasos mais largos, e assim mais vulneráveis aos efeitos da pressão. Essas áreas também são os sítios de infartos lacunares, pois a mesma doença vascular secundária à hipertensão arterial é responsável por ambos⁵⁵. Níveis baixos de colesterol (<160 mg/dl) estão relacionados a maior risco e maior mortalidade por AVCH^{56,57,58,59}. A razão desse fato é desconhecida. Outros estudos, ulteriores, relacionaram maior incidência de AVCH a níveis baixos de colesterol e hipertensão arterial diastólica^{60,61}. A relação entre o consumo de álcool e a ocorrência de AVCH é mais complexa. Estudos recentes parecem sugerir um comportamento semelhante ao AVCI, com efeito protetor até um consumo diário próximo de 60 g/dia^{62,63,64}.

As principais alterações fisiopatológicas para a gênese do AVCH ocorrem nas pequenas artérias e arteríolas por efeito da hipertensão arterial. No entanto, outras causas podem ser encontradas em AVCs hemorrágicos. A importância da angiopatia amilóide tem aumentado pelo incremento da proporção de idosos na população⁶⁵. Essa angiopatia, característica em pessoas de idade avançada, é a causa mais frequente de hemorragias lobares, isto é, hemorragias que ocorrem no interior dos lobos cerebrais, diferentemente daquelas produzidas pela hipertensão arterial, que ocorrem na cápsula interna ou externa, no tálamo, no tronco cerebral ou no cerebelo. Outras causas, menos frequentes, são malformações arteriovenosas, aneurismas, distúrbios da coagulação e uso de anticoagulantes ou trombolíticos, transformações hemorrágicas de infartos e sangramento de tumores, ou por abuso de drogas⁵². Uma causa que frequentemente passa despercebida pela maioria dos médicos é o uso crônico dos antiagregantes plaquetários, especialmente a aspirina, que pode facilitar um AVC hemorrágico em um paciente que

venha sendo medicado preventivamente, justamente se tentando evitar um AVC isquêmico ou um fenômeno isquêmico em outro órgão. O número de pacientes em uso de aspirina, muitas vezes na prevenção primária de eventos isquêmicos cardiocirculatórios, é considerável.

A apresentação clássica dos AVCHs é um déficit neurológico focal súbito que progride em minutos ou horas, com rebaixamento do nível de consciência, acompanhado por cefaléia, náusea, vômitos e elevação da pressão arterial⁶⁶.

A tomografia computadorizada de crânio tem importante papel no diagnóstico dos AVCHs. A diferenciação entre isquemia e hemorragia e a localização do sangramento, suas dimensões e eventuais deslocamentos de estruturas podem adequadamente ser avaliados por esse método diagnóstico. Pode-se ainda detectar malformações arteriovenosas, aneurismas e tumores. Usualmente se tenta determinar a causa do sangramento através de sua localização, seguindo a idéia de que sangramentos profundos, capsulonucleares, são atribuídos a alterações microvasculares secundárias à hipertensão arterial, enquanto sangramentos lobares são devidos à angiopatia amilóide, como já tivemos a oportunidade de mencionar anteriormente. O diagnóstico presumido, mas não comprovado, traz maior risco de recorrência ao paciente. A análise de angiografias em pacientes com AVCH encontrou alterações em 84% (32/38). Em 19% dos pacientes detectaram-se malformações arteriovenosas insuspeitas e, em 5%, aneurismas⁶⁷. Estudo prospectivo mostrou que a angiografia cerebral tem pouca chance de detectar alterações em pacientes com AVCH com mais de 45 anos de idade, com sangramento talâmico, putaminal ou na fossa posterior, e história de hipertensão⁶⁸. O momento ideal para realizar-se a angiografia depende da

situação clínica e da eventual necessidade de cirurgia do paciente.

Mais recentemente, dois estudos com pequenas séries relataram 100% de sensibilidade na detecção de AVCH por RM em fase ultraprecoce^{69,70}. A RM pode detectar cavernomas melhor do que a angiografia cerebral ou a tomografia computadorizada de crânio, além de auxiliar no diagnóstico de malformações, tumores e metástases. Os cavernomas, também chamados de angiomas cavernosos, tumores vasculares de natureza benigna antigamente considerados como de ocorrência muito rara, após a introdução da RM passaram a ser mais freqüentemente diagnos-

ticados. Podem ser outra causa de hemorragia intraparenquimatosa.

Apesar das elevadas morbidade e mortalidade associadas ao AVCH, poucos estudos clínicos controlados, randomizados com terapias potenciais, têm sido publicados. Estudos com dexametasona, hemodiluição e glicerol não mostraram nenhum benefício. O controle pressórico na fase aguda do AVCH é controverso. As recomendações atuais são no sentido de manter-se pressão arterial média abaixo de 130 mmHg^{71,72}. Pacientes monitorados com pressão intracraniana (PIC) devem manter pressão de perfusão cerebral acima de 70 mmHg.

O controle da hipertensão intracraniana constitui um capítulo à parte. Deve-se evitar a osmoterapia profilática. Diuréticos osmóticos são a primeira escolha, com manitol intravenoso a 20%, associados inicialmente a furosemida, nos casos com progressivo aumento da PIC ou deterioração clínica associada ao efeito de massa do hematoma. Corticosteróides devem ser evitados. A hiperventilação deve ser alternativa de emergência e por curto período, uma vez que a vasoconstrição prolongada pode aumentar o sofrimento cerebral e o edema. O controle da temperatura e da prevenção de crises convulsivas está indicado nesses casos.

Abstract

Stroke

Cerebrovascular disease remains an important cause of death and physical handicap in any part of the world. Transient ischemic attacks usually last only minutes, less than an hour and represent an urgency in medicine. Ischemic cerebrovascular disease, other than transient ischemic attacks, according to the pathophysiology may be classified into atherothrombotic, cardioembolic, lacunar, hemodynamic or venous. Multicenter studies showed that patients who suffered an acute cerebral ischemic event in the carotid

territory may be treated effectively by endarterectomy of this artery, if a greater than 70% stenosis is found in the angiography. The medical treatment of a patient in the acute phase of an ischemic infarction of the brain may include anticoagulants and, in selected cases, fibrinolytic drugs. A comprehensive review of multicenter trials of fibrinolytic drugs in acute cerebral ischemia is presented. Hemorrhagic cerebrovascular disease accounts for as much as 10% of the total. Arterial hypertension and increasing age are critical factors in the pathophysiology of this type of vascular disease. An overview of pathophysiology and the current strategies of treatment are presented by the authors.

Keywords: Transient ischemic attacks; Ischemic cerebrovascular disease; Hemorrhagic cerebrovascular disease; Arterial hypertension.

Rev Bras Hipertens 8: 280-90, 2001

Referências

1. The Third Committee Ad Hoc on Cerebrovascular Diseases. Classification of Cerebrovascular Diseases III. *Stroke* 21: 637-76, 1990.
2. Dyken JL, Conneally M, Haerer A et al. Cooperative study of hospital frequency and criteria of transient ischemic attacks. I Background, organization, and clinical survey. *JAMA* 237: 882-6, 1977.
3. Levy DE. How transient are transient ischemic attacks? *Neurology* 38: 674-7, 1988.
4. Bogousslavsky J, Regli F. Cerebral infarction with transient signs (CITS): Do TIAs correspond to small deep

- infarcts in internal carotid artery occlusion? *Stroke* 15: 536-9, 1984.
5. Nicolaidis AN, Papadakis K, Grigg M, AL-Kutoubi A, Williams M, Deacon D. Amaurosis fugax – Data from CT scans. In: Bernstein E (ed.). *Amaurosis fugax*. New York: Springer Verlag, 1988.
 6. Caplan LR. TIAs: We need to return to the question, "What is wrong with Mr. Jones?" *Neurology* 38: 791-3, 1988.
 7. Ferro JM, Falcão I, Rodrigues G, Canhão P, Melo TP, Oliveira V, Pinto NA, Crespo N. Diagnosis of transient ischemic attack by the non-neurologist. A validation study. *Stroke* 27: 2225-9, 1996.
 8. Gross CR, Shinar D, Mohr JP, Hier DB, Caplan LR, Price TR, Wolf PA, Kase CS, Fichman IG, Calingo S et al. Interobserver agreement for the diagnosis of stroke type. *Arch Neurol* 43: 893-8, 1986.
 9. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 19: 1083-92, 1988.
 10. Caplan LR, Hier DB, D'Cruz I. Cerebral embolism in the Michael Reese Stroke Registry. *Stroke* 14: 530-6, 1983.
 11. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, Goldstein RJ, Duncan GW, Kistler JP, Pessin MS, Bleich HL. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. *Neurology* (Minneapolis) 28: 754-62, 1978.
 12. Rothrock JF, Lyden PD, Brody ML, Taft-Alvarez B, Kelly N, Mayer J, Wiederholt WC. An analysis of ischemic stroke in an urban southern California population: the University of California, San Diego Stroke Data Bank. *Arch Intern Med* 153: 619-24, 1993.
 13. Streifler JY, Benavente OR, Harbison JW, Eliasziw M, Hachinski VC, Barnett HJ. Prognostic implications of retinal versus hemispheric TIA in patients with high grade carotid stenosis: observation from NASCET. *Stroke* 13: 24-31, 1992.
 14. 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* 28: 1480-97, 1997.
 15. Bock RW, Gray-Weale AC, Mock PA, App Stats M, Robinson DA, Irwig L, Lusby RJ. The natural history of asymptomatic carotid artery disease. *J Vasc Surg* 17: 160-71, 1993.
 16. Langfeld M, Gray-Weale AC, Lusby RJ. The role of plaque morphology and diameter reduction in the development of new symptoms in asymptomatic carotid arteries. *J Vasc Surg* 9: 548-57, 1989.
 17. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 325: 445-53, 1991.
 18. Feinberg WM, Albers GW, Barnett HJM, Biller J, Caplan LR, Carter LP, Hart RG, Hobson RW, Kronmal RA, Moore WS, Robertson JT, Adams Jr. HP, Mayberg M. Guidelines for the management of transient ischemic attacks. *Stroke* 25: 1320-35, 1994.
 19. Mohr JP, Albers GW, Amarenco P, Babikian VL, Biller J, Brey RL, Coull B, Easton B, Gomez CR, Hegalson CM, Kase CS, Pullicino PM, Turpie AGG. Etiology of stroke. *Stroke* 28: 1501-6, 1997.
 20. Rosenson RS. Biological basis for statin therapy in stroke prevention. *Current Opinion in Neurology* 13: 57-62, 2000.
 21. Dixon S, Pais SO, Raviola C, Gomes A, Machleder HI, Baker JD, Bussuttil RW, Baker WF, Moore WS. Natural history of non stenotic, asymptomatic ulcerative lesions of the carotid artery: a further analysis. *Arch Surg* 117: 1493-8, 1982.
 22. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, Wolf PA. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS stroke data bank. *Ann Neurol* 25: 382-90, 1989.
 23. Autret A, Pourcelot L, Saudeau D, Marchal C, Bertrand P, de Boisvilliers S. Stroke risk in patients with carotid stenosis. *Lancet* 1: 888-90, 1987.
 24. Kroener JM, Dorn PL, Shoor PM, Wickbom IG, Bernstein EF. Prognosis of asymptomatic ulcerating carotid lesions. *Arch Surg* 115: 1387-92, 1980.
 25. Karalis DG, Chandrasekaran K, Victor MF, Ross JJ, Mintz GS. Recognition and embolic potential of intraaortic atherosclerotic debris. *J Am Coll Cardiol* 17: 73-8, 1991.
 26. Tunick PA, Kronzon I. Protruding atherosclerotic plaque in the aortic arch of patients with systemic embolization: a new finding seen by transesophageal echocardiography. *Am Heart J* 120: 658-60, 1990.
 27. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Hommel M, Besson G, Chauvel C, Touboul PJ, Bousser M-G. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 331: 1474-9, 1994.
 28. Di Tullio MR, Sacco RL, Gersony D, Nayak H, Weslow RG, Kargman DE, Homma S. Aortic atheromas and acute ischemic stroke: a transesophageal echocardiographic study in an ethnically mixed population. *Neurology* 46: 1560-6, 1996.
 29. Jones EF, Kalman JM, Calafiore P, Tonkin AM, Donnan GA. Proximal aortic atheroma. An independent risk factor for cerebral ischemia. *Stroke* 26: 218-24, 1995.
 30. Stone DA, Hawke MW, LaMonte M, Kittner SJ, Acosta J, Corretti M, Sample C, Price TR, Plotnick GD. Ulcerated atherosclerotic plaques in the thoracic aorta are associated with cryptogenic stroke: a multiplane transesophageal echocardiographic study. *Am Heart J* 130: 105-8, 1995.
 31. The French Study of Aortic Plaque in Stroke Group. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 334: 1216-21, 1996.
 32. Tunick PA, Perez JL, Kronzon I. Protruding atheromas in the thoracic aorta and systemic embolization. *Ann Intern Med* 115: 423-7, 1991.
 33. Tunick PA, Rosenzweig BP, Katz ES, Feedberg RS, Perez JL, Kronzon I. High risk for vascular events in patients with protruding aortic atheromas: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 23: 1085-90, 1994.
 34. Culliford AT, Colun SB, Roher K, Baumann FG, Spencer FC. The atherosclerotic ascending aorta and transverse arch: a new technique to prevent cerebral injury during bypass – experience with 13 patients. *Ann Thorac Surg* 41: 27-35, 1985.
 35. Tunick PA, Culliford AT, Lamparello PJ, Kronzon I. Atheromatous of the

- aortic arch as an occult source of multiple systemic emboli. *Ann Intern Med* 114: 91-2, 1991.
36. Tunick PA, Lackner H, Katz ES, Culliford AT, Giangola G, Kronzon I. Multiple emboli from a large aortic arch thrombus in a patient with thrombotic diathesis. *Am Heart J* 124: 239-41, 1992.
 37. Koren MJ, Bryant B, Hilton TC. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 332: 1237, 1995.
 38. Powers WJ. Acute hypertension after stroke: the scientific basis for treatment decisions. *Neurology* 43: 461-7, 1993.
 39. Multicenter Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group. Randomized controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischemic stroke. *Lancet* 346: 1509-14, 1995.
 40. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *JAMA* 274: 1017-25, 1995.
 41. The Multicenter Acute Stroke Trial-European Study Group. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 335: 145-50, 1996.
 42. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333: 1581-7, 1995.
 43. Donnan GA, Davis SM, Chambers BR et al, for the Australian Streptokinase (ASK) Trial Study Group. Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration. *JAMA* 276: 961-6, 1996.
 44. Quality Standard Subcommittee of the American Academy of Neurology (AAN). Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: summary statement. *Neurology* 47: 835-9, 1996.
 45. Adams Jr. HP, Brott TG, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J, Helgason CM, Kwiatkowski T, Lyden PD, Marler JR, Torner J, Feinberg W, Mayberg M, Thies W. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: A supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 27: 1711-8, 1996.
 46. Schringer DL, Kalafut M, Starkman S, Krueger M, Saver JL. Cranial computed tomography interpretation in acute stroke. *JAMA* 279(16): 1293-7, 1998.
 47. Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G, Bluhmki E. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke* 28: 957-60, 1997.
 48. Levy DE, Brott TG, Haley EC, Marler J. Factors related to intracranial hematoma formation in patients receiving tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Stroke* 25: 291-7, 1994.
 49. Theron J, Courtheoux P, Casasco A, Alachkar F, Notari F, Ganen F, Maiza D. Local intra-arterial fibrinolysis in the carotid territory. *Am J Neuroradiology* 10: 753-65, 1989.
 50. Zeumer H, Freitag HJ, Grzyska U, Neuzing HP. Local intraarterial fibrinolysis in acute vertebrobasilar occlusion. Technical developments and recent results. *Neuroradiology* 31: 336-40, 1989.
 51. Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Gent M, Driscoll RM, for the PROACT Investigators. The prolyse in acute cerebral thromboembolism trial (PROACT): results of 6 mg dose tier. *Stroke* 27: 164, 1996.
 52. Broderick J. Intracerebral hemorrhage. In: Gorelick PB, Alter M (eds.). *Handbook of neuroepidemiology*. New York: Marcel Dekker, Inc. 141-67, 1994.
 53. Takeya Y, Popper JS, Shimizu Y et al. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: incidence of stroke in Japan and Hawaii. *Stroke* 15: 15-23, 1984.
 54. Sacco RL, Boden-Albala B, Gan R et al. Stroke incidence among white, black, and Hispanic residents of an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Am J Epidemiol* 147: 259-68, 1998.
 55. Fisher CM. Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage. *J Neuropathol Exp Neurol* 30: 536-50, 1971.
 56. Iribarren C, Jacobs DR, Sadler M et al. Low total serum cholesterol and intracerebral hemorrhagic stroke: is the association confined to elderly men? The Kaiser Permanent Medical Care Program. *Stroke* 27: 1993-8, 1996.
 57. Lin CH, Shimizu Y, Kato H et al. Cerebrovascular disease in a fixed population of Hiroshima and Nagasaki. *Stroke* 15: 653-60, 1984.
 58. Szatrowski TP, Peterson AV, Shimizu Y et al. Serum cholesterol, other risk factors, and cardiovascular disease in a Japanese cohort. *J Chron Dis* 37: 569-84, 1984.
 59. Tanaka H, Ueda Y, Hayashi M et al. Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. *Stroke* 13: 62-73, 1982.
 60. Iso H, Jacobs DR, Wentworth D et al. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 35,097 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *N Engl J Med* 320: 904-10, 1989.
 61. Segal AZ, Chiu RI, Eggleston-Sexton PM et al. Low cholesterol as a risk factor for primary intracerebral hemorrhage: a case-control study. *Neuroepidemiology* 18: 185-93, 1999.
 62. Calandre L, Arnal C, Ortega JF et al. Risk factors for spontaneous cerebral hematomas: case-control study. *Stroke* 17: 1126-8, 1986.
 63. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Alcohol use and subsequent cerebrovascular disease hospitalizations. *Stroke* 20: 741-86, 1989.
 64. Juvela S, Hillbom, Palomaki H. Risk factors for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 26: 1558-64, 1995.
 65. Greenberg SM, Rebeck W, Vonsattel JP et al. Apolipoprotein E epsilon 4 and cerebral hemorrhage associated with amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 38: 254-9, 1995.
 66. Caplan L. General symptoms and signs. In: Kase CS, Caplan LR (eds.). *Intracerebral Hemorrhage*. Boston: Butterworth-Heinemann, 31-43, 1994.
 67. Halpin SF, Britton JA, Byrne JV, Clifton A, Hart G, Moore A. Prospective evaluation of cerebral angiography and computed tomography in cerebral haematoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54: 1180-6, 1994.

68. Zhu XL, Chan MS, Poon WS. Spontaneous intracranial hemorrhage: wich patients need diagnostic cerebral angiography? A prospective study of 206 cases and review of the literature. *Stroke* 28: 1406-9, 1997.
69. Linfante I, Llinas RH, Caplan LR et al. MRI features of intracerebral hemorrhage within 2 hours from symptom onset. *Stroke* 30: 2263-7, 1999.
70. Shellinger P, Jansen O, Fiebach JB et al. A standardized MRI stroke protocol comparison with CT in hyperacute intracerebral hemorrhage. *Stroke* 30: 765-8, 1999.
71. Diringner MN. Intracerebral hemorrhage: pathophysiology and management. *Crit Care Med* 21: 1591-603, 1993.
72. Tanaka A, Ueno Y, Nakayama Y et al. Small chronic hemorrhages and ischemic lesions in association with spontaneous intracerebral hematomas. *Stroke* 30: 1637-42, 1999.