

MÓDULO I

CONCEITOS BÁSICOS SOBRE O AVC

Dra. Soraia Ramos Cabette Fábio
Dr. Ayrton Roberto Massaro



O acidente vascular cerebral (AVC) é uma das maiores causas de morte e seqüela neurológica no mundo industrializado. Aproximadamente 730.000 americanos apresentam um novo AVC ou recorrência a cada ano.¹ Dados recentes sugerem um aumento na incidência.² Existe uma grande variação regional da mortalidade relacionada ao AVC no mundo,³ sendo que cerca de 85% ocorre em países não desenvolvidos ou em desenvolvimento e um terço destes eventos atinge pessoas economicamente ativas.^{4,5} Este impacto deverá ampliar-se nas próximas décadas, pois espera-se um aumento de 300% na população idosa em países em desenvolvimento nos próximos 30 anos, especialmente na América Latina e na Ásia.⁶

Na América Latina, ocorrem grandes diferenças geográficas, étnicas, culturais e sócio-econômicas, que influenciam o acesso à assistência médica e a avaliação da prevalência nos poucos estudos epidemiológicos regionais de AVC.⁷ Recentes estatísticas brasileiras indicam que o AVC é a causa mais freqüente de óbito na população de adultos.⁸⁻¹⁰ Em 2005 no Brasil, o AVC foi a causa de 10% dos óbitos (90.006 mortes) e de 10% das internações hospitalares públicas.^{6,11}

Na América Latina, as taxas de incidência de AVC ajustadas por idade variam entre 35 e 183 por 100.000 habitantes e no Brasil variam entre 137 e 168 por 100.000 habitantes.^{9,12,13} Observou-se grande variação na incidência de AVC de acordo com as diferentes condições socioeconômicas, nos bairros da cidade de São Paulo.¹⁴ Achados semelhantes, porém relacionados ao coeficiente de mortalidade, foram descritos em Salvador.¹⁰ Os coeficientes de mortalidade por 100 mil habitantes por ano, variaram de 60 a 105, predominando em Salvador e São Paulo, com índices menores na região Sul. As taxas de letalidade por AVC variam de 10 a 55%^{08,12,15}.

Apesar das evidências que indicam ser o AVC um dos maiores problemas de saúde pública mundial, ainda são escassos os fundos de pesquisa direcionados para esta área, quando comparados com as doenças cardíacas ou neoplásicas¹⁶. O conceito de AVC como uma emergência médica ainda é muito precário no Brasil. Em um recente estudo transversal realizado em quatro cidades brasileiras, com 814 indivíduos, verificou-se 29 diferentes nomes para AVC. Somente 35% reconheciam 192 como número nacional de emergência médica e 22% não reconheciam nenhum sinal de alerta para AVC¹⁷.

A mortalidade nos primeiros 30 dias após o AVC isquêmico é de aproximadamente 10%, sendo principalmente relacionada à seqüela neurológica,¹⁸ podendo chegar a 40% ao final do primeiro ano. A maioria dos pacientes que sobrevivem à fase aguda do AVC apresentam déficit neurológico que necessita de reabilitação,¹⁹ sendo que aproximadamente 70% não retomarão o seu trabalho e 30% necessitarão de auxílio para caminhar.

Os custos do tratamento destes pacientes são elevados, estimados em 20 bilhões de dólares com os custos diretos e 46 bilhões de dólares para os custos indiretos em 1994 nos EUA, entretanto, nota-se uma redução do mesmo após a introdução do uso de novas estratégias terapêuticas para estes pacientes durante a fase aguda²⁰.

Pela sua importância epidemiológica e gravidade, a "American Heart Association", desde 1993 considera o AVC condição especial de suporte básico e avançado de vida, assim como o Infarto do miocárdio e o trauma.

Podem ser divididos em não modificáveis e modificáveis.²¹

Os principais fatores de risco não modificáveis são: a idade, sendo mais comum em indivíduos com idade mais avançada;²² o sexo, com maior prevalência para o sexo masculino,² a raça, predominando em negros;²³ e a presença de história familiar, materna ou paterna.²⁴

Entre os fatores de risco modificáveis, destaca-se a **hipertensão arterial** pela sua alta prevalência;²⁵ o **diabetes mellitus**, pela sua susceptibilidade à aterosclerose das artérias coronárias, cerebrais e periféricas; a **dislipidemia** por ser um importante fator de risco relacionado à cardiopatia isquêmica; a **presença de doença cardiovascular prévia**; a **obesidade**, pela freqüente associação ao diabetes mellitus e à dislipidemia, constituindo frequentemente a “**Síndrome metabólica**”²⁶; o **tabagismo**, a **ingestão abusiva de álcool** e a **vida sedentária**, dependentes do estilo de vida do paciente; o uso de **anticoncepcionais orais**, principalmente se relacionados a eventos trombóticos prévios ou tabagismo;²⁷

Entre as várias causas cardíacas relacionadas com o risco de AVC isquêmico de origem embólica, a **fibrilação atrial** é uma das mais importantes. A doença carotídea assintomática (estenose > 50%) está presente entre 7 a 10% dos homens e entre 5 a 7% das mulheres acima de 65 anos.²¹ O risco anual de AVC é de 3,2% nos pacientes com estenose entre 60 a 99%, no entanto há variação desta freqüência. Estudos populacionais, notadamente o de Framingham, demonstraram que a associação de fatores de risco, aumenta exponencialmente, e não linearmente, o risco de AVC. Dados estatísticos,³⁰ com relação à prevalência populacional de Doenças cardiovasculares, AVC e fatores de risco estão presentes na tabela 1.

Tabela 1. Prevalência (2006) e mortalidade (2005) da doença cardiovascular, AVC e dos fatores de risco na população americana. www.americanheartassociation.org – 2009.

| Doença ou fator de risco | Prevalência M (%) | Mortalidade K (%) |
|-------------------------------|-------------------|-------------------|
| Doença cardiovascular (todas) | 80.0 M (36.3%) | 864.5 K |
| Doença coronariana | 16.8 M (7.6%) | 445.7 K |
| Acidente Vascular Cerebral | 6.5 M (2.9%) | 143.6 K |
| Hipertensão arterial | 73.6 M (33.3%) | 57.4 K |
| Insuficiência cardíaca | 5.7 M (2.5%) | 292.2 K |
| Tabagismo | 47.1 M (20.8%) | |
| Hipercolesterolemia | | |
| Total > 200mg/dl | 98.6 M (45.1%) | |
| Total >240mg/dl | 34.4 M (15.7%) | |
| LDL > 130mg/dl | 71.8 M (32.8%) | |
| HDL ≤ 40mg/dl | 33.9 M (15.5%) | |
| Sedentarismo | 30.8% | |
| Sobrepeso | 145.0 M (66.7%) | |
| Obesidade | 74.1 M (33.9%) | |
| Diabetes | | 75.1 K |
| Clinicamente diagnosticado | 74.1 M (33.9%) | |
| Não diagnosticado | 6.4 M (2.9%) | |
| Pré - diabetes | 57.0 M (25.9%) | |

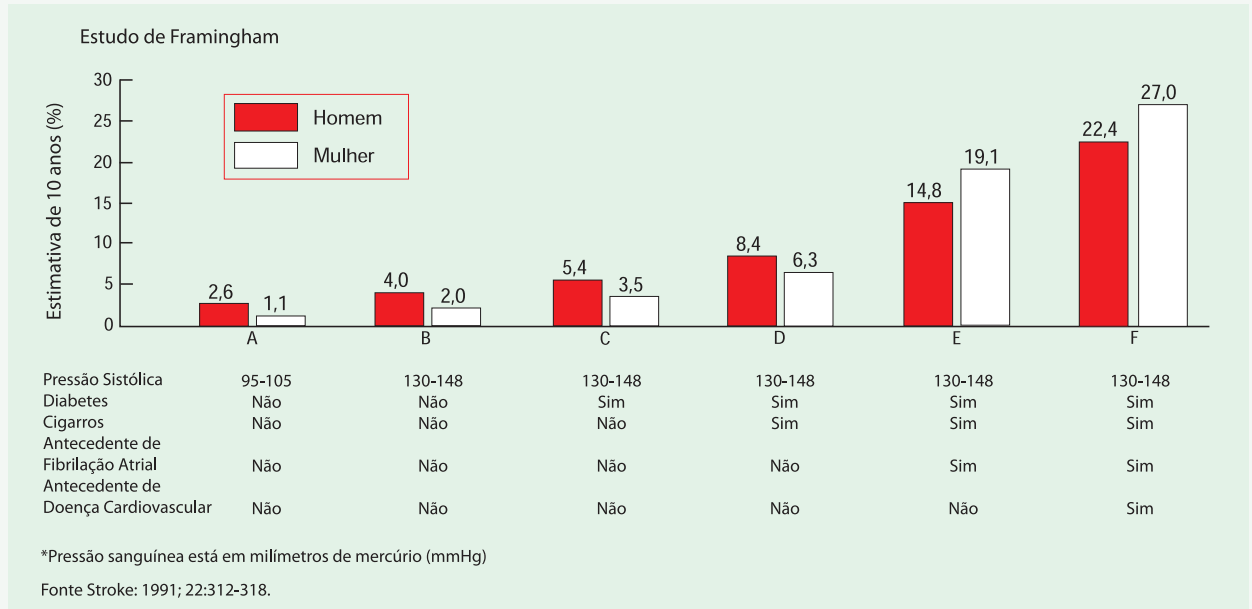
M - milhões; K - mil



O risco de AVC em 10 anos de acordo com a presença e somatória dos fatores de risco 30, é demonstrado na figura 1.

Figura 1. Estratificação de Risco de AVC em 10 anos associado aos fatores de risco.

www.americanheart.org. Heart disease and stroke statistics – 2005 update, American Heart Association.



TIPOS DE AVC: “Classificação das doenças cerebrovasculares III”.

A definição de Doenças Cerebrovasculares (DCV) pelo “National Institute of Neurological Disorders and Stroke” (NINDS) (III Classificação de Doenças Cerebrovasculares)³¹ engloba todas as desordens em que existe uma área do cérebro transitória ou permanentemente afetada por isquemia ou sangramento, e/ou onde um ou mais vasos do cérebro são primariamente afetados por processo patológico. Os termos cerebrovascular e cérebro são usados como no latim, para designar todo o encéfalo, e não apenas os hemisférios do telencéfalo.

Segundo esta classificação, as quatro principais categorias de DCV são:

1: Assintomática

2: Disfunções cerebrais focais

- Ataque isquêmico transitório (AIT)

- Acidentes vasculares cerebrais, divididos em 4 categorias:

Hemorragia cerebral ou Acidente vascular cerebral hemorrágico (AVCH)

Hemorragia subaracnóidea (HSA)

Hemorragia intracraniana por malformação arteriovenosa (MAV)

Infarto cerebral ou Acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI)

3: Demência vascular

4: Encefalopatia hipertensiva.

De especial interesse e motivo de abordagem neste curso, são as disfunções cerebrais focais, mais especificamente o Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI), Ataque isquêmico transitório (AIT) e Acidente Vascular cerebral hemorrágico (AVCH).

O AVC ocorre por mecanismos que incluem interação entre: vaso, elementos figurados do sangue e variáveis hemodinâmicas, que levarão à oclusão (AVCI ou AIT) ou ao rompimento do leito vascular (AVCH).

ATAQUE ISQUÊMICO TRANSITÓRIO x AVC ISQUÊMICO

O conceito atual de AIT se caracteriza por um déficit neurológico focal, encefálico ou retiniano, súbito e reversível, secundário a uma doença vascular isquêmica, com duração menor que 1 hora e sem evidência de lesão isquêmica nos exames de imagem. Portanto, AIT e AVC isquêmico são espectros de uma mesma doença vascular isquêmica encefálica e a sua definição dependerá dos métodos de imagem utilizados.³⁵ Desta forma, a persistência dos sinais clínicos ou a presença de alterações nos exames de imagem é que definem o AVC isquêmico.

A aplicação deste conceito tem grande impacto na prática clínica atual, pela possibilidade do uso de trombolítico no AVC isquêmico agudo, e pelo fato de os resultados deste tratamento estarem diretamente relacionados à precocidade de administração.

A principal causa de AIT é a oclusão do vaso por material embólico proveniente de placa de ateroma proximal ao vaso ocluído ou de origem cardíaca. Deve ser conduzido como emergência médica, pois 10% a 20% dos pacientes com AIT poderão evoluir com um AVCI em 90 dias, sendo 50% destes nas primeiras 48hs.

- Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI):

Caracteriza-se tipicamente como episódio de disfunção neurológica decorrente de isquemia focal cerebral ou retiniana, com sintomas típicos durando mais do que 24 hrs e com presença de lesão em exames de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética do crânio).

O AVCI pode ser classificado de acordo com a sua apresentação clínica ou de acordo com a sua etiologia. A classificação clínica mais utilizada é a de Bamford (ANEXO 1)^{36,37} e a etiológica é a do "TOAST" - Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment^{38,39}, que subdivide os infartos cerebrais em 5 grupos causais: (1) Aterosclerose de grandes artérias, (2) Cardioembolismo, (3) Oclusão de pequenas artérias (Lacunas), (4) Infartos por outras etiologias e (5) Infartos de origem indeterminada. Maiores detalhes com relação ao raciocínio clínico aliado à análise dos exames complementares para classificar o AVCI em uma destas categorias, encontra-se explicitado no ANEXO 2.

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL HEMORRÁGICO (AVCH)

Caracteriza-se pela ocorrência de hemorragia intraparenquimatosa e decorre predominantemente do rompimento de arteríolas penetrantes, secundário a degeneração da parede vascular ocasionada na grande maioria dos casos por hipertensão arterial crônica, ou pico hipertensivo.



As lesões cerebrais caracterizam-se à TC ou RM do crânio, por hematomas localizados geralmente nas mesmas regiões em que ocorrem os infartos lacunares. Em jovens, a segunda maior causa de AVCH é a rotura de malformações arteriovenosas e em idosos a angiopatia amilóide.⁴⁰

Na maioria dos estudos epidemiológicos e bancos de dados de AVCs, 75% a 85% dos casos de AVCs são isquêmicos e 15% a 25% são hemorrágicos (incluindo AVCH e HSA).

Diagnóstico clínico diferencial entre AVCH ou AVCI pode ser realizado com 75% de sensibilidade com a obtenção do “Stroke Data Bank Score para o diagnóstico clínico entre AVCI e AVCH”⁴¹ (ANEXO 3).

RECONHECENDO O AVC

O médico deve suspeitar que o paciente esteja apresentando um AVC quando ocorrer déficit neurológico focal de instalação súbita, com ou sem sinais de depressão no nível de consciência. O AVC isquêmico que envolve o território carotídeo pode se manifestar com isquemia retiniana e encefálica (com síndromes neurológicas que associam déficit de funções corticais, como afasia, e déficit motor e/ou sensitivo). Já o AVC isquêmico do sistema vértebro-basilar pode apresentar sintomas vestibulo-cerebelares (vertigem, ataxia), anormalidades na movimentação ocular (diplopia) e déficit motor e/ou sensitivo unilateral ou bilateral, além das alterações visuais, como hemianopsia.

Os sintomas mais comuns na instalação de um AVC são:

Alteração de força e/ou sensibilidade em um ou ambos os lados do corpo
Dificuldade para falar
Confusão ou dificuldade para entender e se comunicar
Dificuldade para a marcha ou equilíbrio
Dificuldade para enxergar com um ou ambos os olhos
Cefaléia súbita e atípica

É preciso que a população de forma geral e equipes médicas e interdisciplinares de atendimento pré-hospitalar ou emergencial sejam educadas e treinadas no reconhecimento destes sintomas como indicadores de possível AVC, para pronto encaminhamento dos pacientes a serviços de referência. Neste momento, a utilização de escalas específicas para atendimento pré-hospitalar, são úteis e imprescindíveis. As mais utilizadas são a “Los Angeles Stroke Scale”⁴³ ou a “Cincinnati Stroke Scale”⁴⁴ Este curso recomenda a utilização preferencial da segunda (ANEXO 4).

O quadro clínico observado na fase aguda do AVC pode ser semelhante a outras condições neurológicas, que devem ser lembradas e excluídas. As principais condições que mimetizam AVC na fase aguda são:

- Epilepsia, com ou sem paresia de Todd
- Hipo ou hiperglicemia
- Estado confusional agudo
- Lesão expansiva intracraniana.
- Outras, tais como: intoxicação exógena, distúrbios metabólicos, doenças desmielinizantes, síncope, encefalopatia hipertensiva e paralisia de nervo periférico.

Para diagnóstico acurado, confirmação diagnóstica e exclusão de outras patologias, deve-se proceder logo que houver suspeita de AVC, aos seguintes passos e exames básicos e imprescindíveis:

- **Anamnese dirigida**, que deve questionar a forma de instalação e evolução dos sintomas, atividade realizada no momento da instalação; horário do início; sintomas relacionados, histórico de fatores de risco; histórico de doença cardiovascular e/ou cerebrovascular;

- **Exame clínico** acurado que deve incluir além do convencional, exame vascular periférico, e ausculta dos vasos do pescoço;

- **Exame neurológico e uso de escalas**: Escala de coma de Glasgow e escala de déficit neurológico do National Institute of Health (NIHSS) (vide protocolo de bolso e anexos do módulo II);

- **Exames de sangue**: glicemia sérica, hemograma completo com plaquetas, eletrólitos, creatinina, Tempo de Protrombina, Tempo de tromboplastina parcial ativado;

- **Exame de imagem do cérebro**, em geral, **Tomografia computadorizada do crânio**.

Estes procedimentos e exames, visam confirmar o diagnóstico de AVC, fazer o diagnóstico diferencial entre AVCI e AVCH e excluir outras patologias que possam mimetizar AVC. Devem ser realizados rápida e precisamente, para garantir a viabilidade do tratamento emergencial do AVC e a possibilidade de trombólise em caso de AVCI. Detalhes serão abordados no Módulo II.



POR QUÊ O AVC É UMA EMERGÊNCIA MÉDICA ? O Conceito de Penumbra Isquêmica

No caso da isquemia cerebral focal, como ocorre no Acidente Vascular Cerebral por obstrução de um vaso sanguíneo, a isquemia dificilmente é total, diferente do que ocorre em caso de parada circulatória global. Existe perfusão residual na área de isquemia, dependente do fluxo sanguíneo cerebral proveniente de circulação colateral, desde que haja pressão de perfusão adequada.

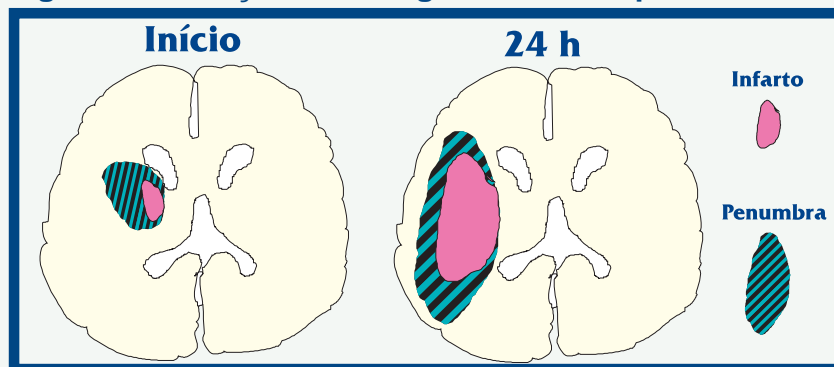
Estudos neurofisiológicos, realizados em pacientes submetidos a endarterectomia de carótida, evidenciaram que o fluxo sanguíneo limítrofe para a falência de atividade elétrica neuronal (silêncio elétrico) é de 16 a 17ml/100g/min, após o clampeamento da carótida, sem ocorrência de falência do metabolismo energético (potássio intracelular normal, sem dano neuronal)^{44,45}

Estudos com babuínos, através de potencial evocado cortical e oclusão de Artéria cerebral média, demonstraram que o fluxo sanguíneo limítrofe para falência do metabolismo energético, bomba iônica e morte neuronal é de 10ml/100g/min.^{46,47}

A penumbra isquêmica representa a região, sem dano neuronal, em que o fluxo sanguíneo cerebral encontra-se entre o limiar de falência elétrica e o limiar de falência energética e colapso da bomba iônica.

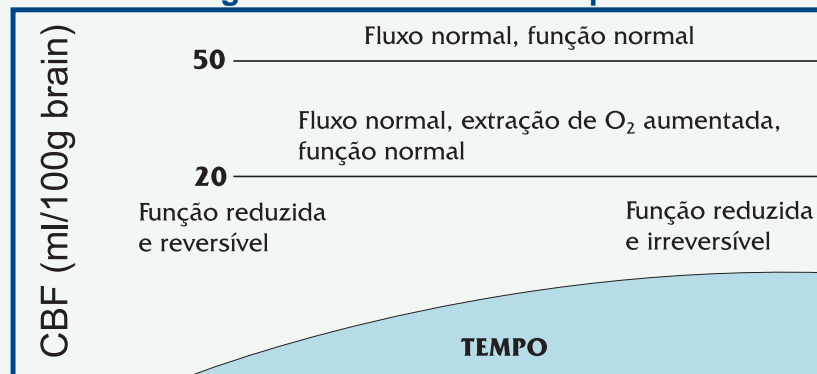
O termo “penumbra” é puramente descritivo e faz uma analogia com o halo parcialmente sombreado que surge ao redor do centro de um eclipse solar completo.⁴⁸ Na prática, penumbra isquêmica é o anel tecidual que se forma ao redor do centro de um tecido densamente isquêmico, que tende a evoluir centrifugamente (figura 2).

Figura 2. Evolução centrífuga da lesão isquêmica focal.



A área de penumbra é, portanto, viável, mas tempo dependente (figura 3).

Figura 3. Penumbra x Tempo



O tempo necessário para que a área de penumbra se transforme em área de infarto caso o fluxo normal não seja restabelecido, situa-se em torno de 2 a 3hs, conforme demonstrado através de estudos com macacos⁴⁹ e posteriormente confirmado através de exames de imagem não invasivos de fluxo sanguíneo regional e metabolismo.

Salvar a área de penumbra isquêmica é o objetivo principal no tratamento agudo do acidente vascular cerebral. Para tanto, devemos aliar - 1. a manutenção das condições hemodinâmicas, assegurando uma boa pressão de perfusão cerebral e 2. a busca da rápida recanalização do vaso, visando restabelecer o fluxo sanguíneo cerebral normal em tempo hábil. A possibilidade de trombólise viabiliza esta segunda forma de atuação, representando o maior avanço e eficácia no tratamento do AVC até então obtido.

TRATAMENTOS POSSÍVEIS

Os pilares do tratamento do AVC hoje, com nível I de evidência, são a possibilidade do uso de trombolíticos e a internação dos pacientes em Unidades de Tratamento de AVC.

Estas duas modalidades terapêuticas serão detalhadamente abordadas em outros módulos.



1. Boden-Albala B, Sacco RL. The stroke prone individual. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 1999; 4:501-8.
2. Brown RD Jr, Whisnant JP, Sicks JD et al. Stroke incidence, prevalence, and survival. Secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke* 1996;27:373-80.
3. Sarti C, Rastenyte D, Cepaitis Z et al. International trends in mortality from stroke, 1968 to 1994. *Stroke* 2000;31:1588-1601.
4. The Who stepwise approach to stroke surveillance. Overview and Manual (version 2.0). Noncommunicable Diseases and Mental Health. World Health Organization. Disponível em : www.who.int/entity/ncd_surveillance/steps/en Acessado em: 01.11.2005
5. Yach D, Hawkes C, Gould CL, Hoffman KJ. The global burden of chronic diseases: Overcoming impediments to prevention and control. *JAMA* 2004;291:2616-2622
6. Organização Pan Americana da Saúde. Rede interagencial de informações para a Saúde. Disponível em http://www.opas.org.br/ripsa/produto_final_det.cfm?id=9. (Acessado em Novembro, 2007).
7. Lessa I. Epidemiologia das doenças cerebrovasculares no Brasil. *Rev. Soc. Cardiol Estado de São Paulo* 1999; 4:509-18.
8. Menken M, Munsat TL, Toole JF. The global burden of disease study: implications for neurology. *Arch Neurol* 2000; 57:418-20.
9. Cabral NL, Longo AL, Moro CH, Amaral CH, Kiss HC. [Epidemiology of cerebrovascular disease in Joinville, Brazil. An institutional study]. *Arq Neuropsiquiatr* 1997; 55:357-63.
10. Lessa I, Silva MR. [Cerebrovascular diseases as multiple cause of death in Salvador: magnitude and space differences of mortality omitted in official statistics]. *Arq Neuropsiquiatr* 1993; 51:319-24.
11. Saposnik G, Del Brutto OH for the Iberoamerican Society of Cerebrovascular Diseases. Stroke in South America: A systematic review of incidence, prevalence, and stroke subtypes. *Stroke* 2003;34:2103-2108.
12. Lessa I, Bastos CA. Epidemiology of cerebrovascular accidents in the city of Salvador, Bahia, Brazil. *Bull Pan Am Health Organ* 1983; 17:292-303.
13. Minelli C, Fen LF, Minelli DPC. Stroke incidence, Prognosis, 30-Day, and 1-Year Case Fatality rates in Matao, Brazil. *Stroke* 2007; 38: 000-000.
14. Schout D, Massaro A, Carvalho S, Di Benedetto H, Dersdi S. Stroke in Sao Paulo (2002) Interaction between group socioeconomic status hypertension and stroke incidence in city small section. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62:3-4.
15. Bacellar A, Assis T, Costa G, et al. Analysis of the clinical profile of ischemic cerebrovascular diseases subtypes in patients admitted to a general hospital in Salvador - Brazil. The Hospital Sao Rafael Stroke Data Bank. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62:4-5.
16. Rothwell PM. The high cost of not funding stroke research: a comparison with heart disease and cancer. *Lancet* 2001;357:1612-16.
17. Pontes-Neto OM, Silva GS, Feitosa MR et al,. Stroke awareness in Brazil: Alarming results in a community-based study *Stroke* 2008;39:292-296
18. Bamford J, Dennis M, Sandercock P et al. The frequency, causes and timing of death within 30 days of a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:825-829
19. Brainin M, Olsen TS, Chamorro A, et al. Organization of Stroke Care: education, referral, emergency management and imaging, stroke units and rehabilitation. *Cerebrovasc Dis* 2004;17:1-14.
20. Martinez-Vila E, Irimia P. The Cost of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2004;17:124-129.
21. 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.
22. Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA et al. Secular trends in stroke incidence and mortality: the Framingham Study *Stroke* 1992;23:1551-1555.
23. Gillium RF. Stroke mortality in blacks: disturbing trends. *Stroke* 1999;30:1711-15.
24. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, et al. Familial aggregation of stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1993;24:1366-1371.

25. Prospective Studies Collaboration. 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; 360:1903-13.
26. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the III report of the NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001;285:2486.
27. Leys D, Kwiecinski H, Bogousslavsky J et al. Prevention. Recommendations for Stroke Management: Update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2004;17:15-29.
28. Barnett HJ, Gunton RW, Eliasziw M, et al. Causes and severity of ischemic stroke in patients with internal carotid artery stenosis. *JAMA* 2000;283:1429-1436.
29. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, et al. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *N Engl J Med* 2000;342: 1693-1700.
30. www.americanheart.org. Heart disease and stroke statistics – 2005 update, American Heart Association.
31. Whisnant J.P. et al. Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke, v.21, n.4, p.637-76, 1990.
32. Fisher CM. Transient ischemic attacks. *N Engl J Med* 2002;347:1642-43.
33. Johnston SC. Transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2002;347:1687-92.
34. Tejada J, Maestre J, Larracochea J et al. Guía de actuación clínica en el ataque isquémico transitorio. *Neurología* 2002;17 (supl 3):30-42.
35. Warach S, Kidwell CS. The redefinition of TIA. The uses and limitation of DWI in acute ischemic cerebrovascular syndromes. *Neurology* 2004;62:369-360.
36. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. "Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction." *Lancet* 22;337(8756):1521, 1991.
37. How well does the Oxfordshire Community Stroke Project classification predict the site and size of the infarct on brain imaging?" *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:558-562.
38. 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.
39. 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.
40. Massaro AR, et al. Clinical discriminators of lobar and deep hemorrhages: the Stroke Data Bank. *Neurology* 1991;41:1881-5.
41. Massaro AR et al. Clinical discriminator between acute brain hemorrhage and infarction. A practical score for early patient identification. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60 (2-A): 185-191.
42. Kidwell CS, Starkman S, Eckstein M et al. Identifying stroke in the field. Prospective validation of the Los Angeles Prehospital Stroke Screen (LAPSS). *Stroke* 2000;31:71-76.
43. Kothari RU, Pancioli A, Liu T et al. Cincinnati Prehospital Stroke Scale: reproducibility and validity. *Ann Emerg Med* 1999;33:373-378.
44. Trojeborg W, Boysen G: Relation between EEG, regional cerebral blood flow and internal carotid artery pressure during carotid endarterectomy. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 34: 61-69, 1973.
45. Sundt TM, Sharbrough PW, Anderson RE, et al: Cerebral blood flow measurements and electroencephalograms during carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 41: 310-320, 1974.
46. Astrup J, Symon L, Branston NM et al. Cortical evoked potential and extracellular K and H at critical levels of brain ischemia. *Stroke* 8: 51-57, 1977.
47. Branston NM, Strong AJ, Symon L: Extracellular potassium activity, evoked potential and tissue blood flow: Relationship during progressive ischaemia in baboon cerebral cortex. *J Neurol Sci* 32: 305-321, 1977.
48. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in Cerebral Ischemia – The Ischemic Penumbra. *Stroke* 12: 723 – 725, 1981.
49. Morawetz RB, DeGirolami U, Ojemann RG et al. Cerebral blood flow determined by hydrogen clearance during middle cerebral artery occlusion in unanesthetized monkeys. *Stroke* 9: 143-149, 1978.



