



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA- FMB
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde
Largo do Terreiro de Jesus - Pelourinho
Tel.: (71) 3283-5561 FAX: (71) 3283-5566/5567
2010.1



**AVALIAÇÃO DOS FATORES PREDITIVOS DE EDEMA CEREBRAL
MALIGNO NO INFARTO DE ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA**

Arnaldo Alves da Silva

Dissertação de Mestrado

Salvador (Bahia), 2012

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Universitária de Saúde, SIBI - UFBA

S586 da Silva, Arnaldo Alves

Avaliação dos fatores preditivos de edema cerebral maligno no infarto de artéria cerebral média / Arnaldo Alves da Silva - Salvador: A.A. da Silva, 2012.

84 f

Orientador: Jamary Oliveira-Filho

Dissertação de mestrado em Ciências da Saúde, área de concentração de Neurologia, Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

1. Edema cerebral maligno; 2. Craniectomia; 3. Acidente vascular cerebral; 4. Isquemia cerebral. I. Oliveira-Filho, Jamary, II. Universidade Federal da Bahia, III. Título.

CDU:616.83



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA- FMB
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde
Largo do Terreiro de Jesus - Pelourinho
Tel.: (71) 3283-5561 FAX: (71) 3283-5566/5567
2010.1



**AVALIAÇÃO DOS FATORES PREDITIVOS DE EDEMA CEREBRAL
MALIGNO NO INFARTO DE ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA**

Arnaldo Alves da Silva

Professor-orientador: Jamary Oliveira-Filho

Dissertação apresentada ao Colegiado do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, como pré-requisito obrigatório para a obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde, da área de concentração em Neurologia.

Salvador (Bahia), 2012

COMISSÃO EXAMINADORA

Membros Titulares

- A. Pedro Antônio Pereira de Jesus, Médico Neurologista; Professor de Neuroanatomia pela Faculdade de Medicina Universidade Federal da Bahia; Mestre e Doutor em Ciências da Saúde pela Universidade Federal da Bahia.
- B. Gisele Sampaio Silva, Médica Neurologista, Professora Assistente de Neurologia pela Universidade Federal São Paulo (UNIFESP); Doutorado em Neurologia/Neurociências pela Universidade de São Paulo; Pós-Doutorado em Harvard Medical School, MEEI, Estados Unidos.
- C. Marília Niedermayer Fagundes, Médica Pneumologista; Médica diarista UTI Neurológica do Hospital Espanhol, Salvador, Bahia; Doutora em Pneumologia pela Universidade de São Paulo.

Membros Suplentes

- 1. Jmary Oliveira-Filho, Médico Neurologista, Professor de Neuroanatomia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, Doutor em Neurologia pela Universidade de São Paulo.

“A preocupação com o homem e com seu destino deve sempre constituir a motivação principal de todos os esforços científicos e tecnológicos. Jamais esqueçam isto em meio a seus diagramas e equações. A mais bela e a mais profunda emoção que podemos experimentar é o sentido do mistério em benefício do homem. É aí que se encontra a semente de toda a verdadeira ciência”

Albert Einstein

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Iracy e Alvimar, e irmãos, Alessandra e Anselmo, e família pela compreensão, pelo amor, educação e incentivo. Ao Prof. Dr. Joel Alves Lamounier e ao Prof. Dr. Andy Petroainu pelos ensinamentos em pesquisa médica. Ao Prof. Dr. Jamarly Oliveira-Filho pela oportunidade de trabalhar na Bahia, pelo aprendizado constante em neurointensivismo e paciência durante minha execução do projeto. E a todos os indivíduos participantes desta pesquisa que de certa forma colaboraram para o avanço da Ciência.

EQUIPE:

- A. Alexandre Drayton, Médico radiologista neurointervencionista do Instituto de Neuroradiologia Endovascular e Cardiologia (INEC) do Hospital Espanhol, Salvador, Bahia.
- B. Mayana da Silva Almeida, Biomédica e aluna de mestrado do programa Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- C. Murilo dos Santos Souza, Médico neurologista da URNC do Hospital Espanhol, Salvador, Bahia, aluno de mestrado do programa Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

- A. Unidade de Recuperação Neurológica e Cardiológica (URNC) do Hospital Espanhol, Salvador, Bahia, Brasil.
- B. Universidade Federal da Bahia;
 - a. Faculdade de Medicina da Bahia da universidade Federal da Bahia.

AGRADECIMENTOS:

Aos companheiros da URNC do Hospital Espanhol, Salvador, Bahia pela paciência, carinho e apoio para seguir sempre em frente.

Aos companheiros do Hospital São Rafael Monte Tabor, Salvador, Bahia pelo apoio e incentivo à realização do mestrado.

Aos companheiros do Hospital Português, Salvador, Bahia pela compreensão e apoio nas minhas ausências dos plantões.

Aos companheiros de mestrado que juntos lutaram para realização deste projeto de vida.

Aos amigos que apesar de distantes me apoiaram com palavras de carinho e apoio.

Aos amigos do Hospital Pitié Salpêtrière, Paris, França que me mostraram a importância do neurointensivismo.

ÍNDICE

Índice de figuras	11
Índice de tabelas	11
Índice de Abreviaturas e Siglas	12
I. Resumo	14
II. Objetivos	16
III. Introdução	17
IV. Revisão da Literatura	19
IV.1 EPIDEMIOLOGIA	19
IV.2 SEMIOLOGIA CLÍNICA DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO (AVCI).	22
IV.3 CONTROLE DE DADOS CLÍNICOS NAS PRIMEIRAS 24 HORAS DE PACIENTE COM AVCI.	23
IV.4 INVESTIGAÇÃO PROPEDEÚTICA DE PACIENTES INTERNADOS COM AVCI.	23
IV.5 TERRITÓRIO DA ARTERIA CEREBRAL MÉDIA (ACM)	25
IV.6 FISIOPATOLOGIA DO EDEMA CEREBRAL	27
IV.7 TRATAMENTO DO EDEMA CEREBRAL MALIGNO	29
V. CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS	31
V.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA	
VI. RESULTADOS	36

VII. DISCUSSÃO	42
VII. CONCLUSÕES	49
VIII. ARTIGO	50
IX. ANEXOS	69
ANEXO.1: Formulário de coleta de dados	69
ANEXO.2 Termo de Confidencialidade	71
ANEXO.3: Folha de rosto do CONEP	72
ANEXO.4. Aprovação pelo CONEP	73
ANEXO.5: Carta do CEP do Hospital Espanhol	74
X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura.1: Fatores de risco associados ao desenvolvimento de acidente vascular encefálico isquêmico (AVCI).	21
Figura.2: Exames diagnósticos realizados na fase inicial do acidente vascular encefálico isquêmico (AVCI).	34

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela.1: Características dos pacientes com e sem edema cerebral maligno (ECM) após isquemia de artéria cerebral média.	39
Tabela.2: Comparação dos dados clínicos pregressos dos pacientes que evoluíram para edema cerebral maligno.	40
Tabela.3: Análise multivariada de fatores preditores independentes de desenvolvimento de edema cerebral maligno (ECM).	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACM	Artéria cerebral média
ADC	Coeficiente de difusão aparente
AVC	Acidente vascular cerebral
AVCH	Acidente vascular cerebral hemorrágico
AVCI	Acidente vascular cerebral isquêmico
CEP	Comitê ética e pesquisa
CONEP	Conselho Nacional de Ética e Pesquisa
DECIMAL	Decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarcts
DESTINY	Decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery
DWI	Imagem ponderada na difusão
ECG	Escala de coma de Glasgow
ECM	Edema cerebral maligno
ECO	Ecocardiograma bidimensional
ERm	Escala de Rankin modificada
EUA	Estados Unidos da América
FA	Fibrilação atrial
FOP	Forame oval patente
FOUR	Full Outline of UnResponsiveness
FSC	Fluxo sanguíneo cerebral

HAMLET	Hemicraniectomy after middle cerebral artery infarction with life-threatening edema trial
HIC	Hipertensão intracraniana
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC 95%	Intervalo de confiança 95%
IVP	Insuficiência vascular periférica
NIHSS	National Institute of Health stroke scale
NS	Não significativo
OR	<i>odds ration</i>
PAM	Pressão arterial média
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
PIC	Pressão intracraniana
PPC	Pressão de perfusão cerebral
PWI	Imagem ponderada na perfusão
RNM	Ressonância nuclear magnética
rtTPA	Ativador de plasminogênio tecidual recombinante
Tax	Temperatura axilar
TC	Tomografia computadorizada
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatmen
UTI	Unidade de terapia intensiva

RESUMO

A formação de edema cerebral maligno após acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) é comumente encontrado em pacientes com isquemia de território de artéria cerebral média (ACM). As altas taxas de mortalidade, cerca de 80%, e desenvolvimento de sequelas graves encontrada nestes pacientes determina maior vigilância neurológica. O melhor tratamento em casos de isquemia extensa de território de ACM e formação de edema seria hemicraniectomia descompressiva.

Para melhor avaliar os parâmetros preditores de evolução de edema em pacientes portadores de isquemia de ACM foi elaborado um estudo retrospectivo de pacientes internados na Unidade de Recuperação Neurológica e Cardiológica (URNC) do Hospital Espanhol, Salvador, Bahia, Brasil no período de Janeiro de 2007 a dezembro de 2010.

Foram avaliados os prontuários de 155 pacientes com diagnóstico de AVCI no território da ACM com idade de 69,4 +/- 14,7 anos, sendo 51,0% homens. Somente 18 (11,6%) pacientes evoluíram com ECM, incluindo 10 (55%) pacientes tratados com hemicraniectomia descompressiva. Os parâmetros preditores invariáveis de ECM foram: National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), fibrilação atrial (FA), vômitos no início dos sintomas, temperatura axilar, escala de coma de Glasgow, pressão arterial diastólica (PAD) e grau de queda da pressão arterial sistólica (PAS) em 10% nas primeiras 24h da admissão no Hospital. Os preditores independentes significativos de ECM foram os valores de NIHSS na admissão (OR= 1,17 para cada ponto; IC 95% = 1,0 a 1,3; p= 0,023), queda da PAS de 10% nas primeiras 24 horas (OR= 1,09 para cada 10% de queda; IC 95% = 1,0 a 1,2; p= 0,014), temperatura

máxima nas primeiras 24h (OR= 4,63 para cada aumento de 1°C; IC 95% = 1,0 a 20,8; p= 0,044) e história de fibrilação atrial (OR= 8,12; IC 95% 1,3 a 49,6, p= 0,023).

Dado que os pacientes com isquemia de ACM podem potencialmente evoluir para ECM, alguns dados na admissão destes pacientes poderiam corroborar no diagnóstico precoce da doença. A pontuação do NIHSS, queda na PAS e aumento da temperatura associado a exames de imagem podem ajudar na avaliação de pacientes propensos a complicação neurológica. A influência do controle da pressão arterial na admissão, história de fibrilação atrial, pontuação do NIHSS e temperatura para evitar o ECM em pacientes internados com AVCI devem ser melhor explorada.

II. OBJETIVOS

1. Objetivo geral:

Avaliar os Fatores preditivos de edema cerebral maligno (ECM) em pacientes adultos internados em unidade de tratamento intensivo (UTI) com quadro de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI).

2. Objetivos específicos:

- a- Determinar a incidência de ECM em UTI;
- b- Discriminar quais variáveis apresentam maior correspondência estatística ao aparecimento de ECM;
- c- Avaliar o prognóstico funcional dos pacientes submetidos a craniectomia descompressiva pela escala de Rankin.

III. INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC) é a primeira causa de morte em adultos no Brasil, sendo a maior responsável em causar lesões cerebrais graves e ocasiona aparecimento de sequelas neurológicas indesejáveis.

Como consequência pode-se verificar o impacto na economia fazendo aumentar os gastos tanto a nível familiar como governamental na condução destes pacientes.

O AVC pode ser de dois tipos: isquêmico (87%) ou hemorrágico (13%). Grande parte dos AVC's estão relacionados ao acometimento da artéria cerebral média (ACM). Comprometimento de mais de metade do território da ACM é um fator de prognóstico desfavorável, levando ao aparecimento de sequelas graves ou evoluindo para óbito em cerca de 80% dos casos. (Schwab & Hacke, 2003) A formação de edema cerebral na área acometida leva a herniação precoce em cerca de 80% dos casos não tratados. (Berrouschot, Sterker, Bettin, Köster, & Schneider, 1998)

Alguns fatores demonstram repercussão no prognóstico destes pacientes, como piora do quadro neurológico no momento do AVC, hemisfério dominante acometido, idade do paciente e tempo de evolução do AVC até o tratamento cirúrgico. (Arac, Blanchard, Lee, & Steinberg, 2009)(de Carvalho et al., 2011)

A criação de centros especializados no atendimento aos pacientes com AVC pode atuar na redução na incidência da doença pela prevenção de fatores predisponentes; e na melhora no tratamento hospitalar, reduzindo a evolução desfavorável causadora de sequelas cerebrais graves. (Brainin, Bornstein, Boysen, & Demarin, 2000)

Para demonstrarmos os fatores diretamente relacionados ao agravamento dos pacientes com lesão isquêmica de ACM foi elaborado um estudo retrospectivo em pacientes internados com diagnóstico de AVCI na Unidade de Recuperação Neurológica e Cardiológica (URNC) do Hospital Espanhol, Salvador, Brasil.

IV. REVISÃO DE LITERATURA

IV.1 EPIDEMIOLOGIA

O AVC ainda tem mostrado dados preocupantes em relação a sua mortalidade. Segundo dados é esperado que a cada minuto uma pessoa morra de AVC e que a cada 40 segundos uma pessoa no Estados Unidos da América (EUA) tenha um diagnóstico de AVC. (Roger et al., 2011)

No Brasil as doenças cardiovasculares são as principais causas de mortalidade na população segundo dados do DATASUS no período de 2009 correspondendo a 31,25% de todas as causas. As doenças cerebrovasculares são responsáveis por 31% entres as causas cardiovasculares no mesmo período.

<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2010/c04.def>

<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2010/c08.def>

A mortalidade por AVC em americanos continua sendo a terceira causa de mortalidade mas com redução na sua incidência de 60,9 para 42,2 milhões/ano. (STATISTICS, 2011)

Segundo dados da organização mundial de saúde (OMS) as causas cardiovasculares também são responsáveis pela maior taxa de mortalidade no período de 2008, sendo que as doenças cerebrovasculares ocupam o segundo lugar com 10,8% do total.

De 1998 a 2008 a incidência tem reduzido em 34,8% a taxa de mortalidade em países industrializados. (Roger et al., 2011)

Um dos motivos de maior preocupação de todos os países refere-se aos custos elevados com o cuidado de pacientes que tiveram AVC e que necessitaram de

acompanhamento hospitalar e domiciliar por tempo prolongado, onerando o Estado e reduzindo a renda familiar. (Balak & Elmaci, 2007) Os custos estimados nos EUA seria de cerca de 34 bilhões de dólares.(ROGER *et al.*, 2011)

O AVCI (85%) ocorre em maior proporção que o AVCH (15%). Os êmbolos de causa cardiogênica são os mais comumente encontrados (20-30%). Fatores cardiogênicos como fibrilação atrial (FA), infarto agudo do miocárdio (IAM), estenose mitral, forame oval patente (FOP) são as mais comumente relacionados. (ADAMS, HAROLD P *et al.*, 2007) A lista de fatores relacionados com evolução para AVCI de acordo com base da literatura estão listados na FIGURA.1.

A evolução para edema cerebral maligno (ECM) ocorre em 15 a 20% dos casos de infarto de ACM. Alguns estudos demonstram acometimento de 41% de ramos profundos de ACM e cerca de 34% acometem ramos mais terminais quase corticais, sendo a evolução para ECM mais comum no acometimento proximal da ACM.

FIGURA. 1: Fatores de risco associados ao desenvolvimento de acidente vascular encefálico isquêmico (AVCI).

Bem documentados	Menos documentado
Hipertensão	Etilismo
Fibrilação atrial	Droga adição
Estenose de artéria carótida	Distúrbios respiratórios do sono
Anemia falciforme	Cefaléia
Reposição hormonal	Hiperhomocisteinemia
Hipercolesterolemia	Hipercoagulabilidade
Diabetes	Inflamação
Tabagismo	Infecção
Dieta deficiente	
Sedentarismo	
Obesidade	
Gordura abdominal	

Fonte: (ADAMS, HAROLD P *et al.*, 2007)

IV.2 SEMIOLOGIA CLÍNICA DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO (AVCI).

O acidente vascular cerebral é um grupo de doenças cerebrovasculares de aparecimento repentino e com déficit neurológico imediato correlacionando com o território cerebral acometido. (Amarenco, Bogousslavsky, Caplan, Donnan, & Hennerici, 2009)

Se ocorrer um episódio de alteração neurológica causados por isquemia cerebral focal, medula espinhal ou retiniana sem evidência de infarto agudo denominamos de ataque isquêmico transitório (AIT). Correlação com processos causais como idade, diabetes, área acometida, duração dos sintomas e aterosclerose sistêmica poderiam interferir na possibilidade de novos eventos isquêmicos. (Giles & Rothwell, 2009) (Easton et al., 2009)

A definição da etiologia do AVC é crucial na escolha do tratamento de prevenção secundária. A classificação TOAST ((Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) tem sido usada neste intuito, contribuindo para investigação dos mecanismos associados ao desenvolvimento de AVC. (Kolominsky-Rabas, Weber, Gefeller, Neundoerfer, & Heuschmann, 2001)

O AVC pode ser classificado de duas formas: como alteração do suprimento de oxigênio e glicose em determinada parte do cérebro denominando-se acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) ou ocorrer hemorragia para dentro do cérebro (intraparenquimatoso) ou no espaço subaracnóide (hemorragia subaracnóidea) denominando-se acidente vascular hemorrágico (AVCH).

Na fase inicial do AVCI deve-se priorizar o exame neurológico minucioso e acompanhamento do paciente por meio de escalas neurológicas capazes de identificar precocemente piora clínica do paciente. (Kollmar & Schwab, 2007) Deve-se internar

o paciente em uma unidade de AVC ou Unidade de Terapia Intensiva (UTI). (E. S. I. E. Committee et al., 2003)

As escalas mais usadas para acompanhamento de pacientes neurológicos podemos citar: a escala de coma de Glasgow, Escala FOUR (Full Outline of UnResponsiveness), Escala de AVC de Cincinnati, Escala canadense, escala de AVC do National Institute of Health (NIHSS). (Brott et al., 1989) (Hills, Josephson, Lyden, & Johnston, 2009)(WIJDICKS *et al.*, 2005) Muitos trabalhos correlacionam a escala de NIHSS como fundamental para deterioração do quadro clínico do paciente com AVCI. (G. J. Thomalla et al., 2003) (Weimar et al., 2005)

IV.3 CONTROLE DE DADOS CLÍNICOS NAS PRIMEIRAS 24 HORAS DE PACIENTE COM AVCI.

Controle da pressão arterial deve ser rigoroso, não devendo-se reduzir a pressão arterial neste período devido à possibilidade de comprometimento e ampliação da área isquêmica e finalmente piora neurológica. (Aiyagari & Gorelick, 2009) Controle de temperatura corporal também é importante, não tolerando elevações maiores que 37°C devendo-se fazer uso de antitérmicos quando possível. Glicemia também é outro fator de impacto na piora do paciente neurológico com AVCI. (Middleton et al., 2011)

IV.4 INVESTIGAÇÃO PROPEDÊUTICA DE PACIENTES INTERNADOS COM AVCI.

Exames admissionais na sala de emergência ajudam na identificação da piora neurológica e sobretudo alertando para possíveis complicações. (Harold P Adams et al., 2007) FIGURA.2

Monitorização neurológica multimodal nestes pacientes seria de maior utilidade após uma eventual craniectomia para controle do edema cerebral. (Schneweis et al., 2001)(Smith et al., 2011)

A tomografia computadorizada de crânio é o método de imagem mais rápido, de maior disponibilidade e de baixo custo sendo possível identificar e predizer áreas isquêmicas em evolução ou excluir outras causas como hemorragias e tumores cerebrais. Alguns achados demonstram processo cerebral expansivo em evolução como acometimento maiores que 50% do território de ACM, desvio horizontal da glândula pineal > 4 mm e sinal hiperdenso da ACM. A TC de perfusão cerebral pode predizer em fases precoces, independente dos critérios clínicos ou dos escores de gravidade, extensão da área isquêmica no território de ACM. (Dittrich et al., 2008)

A ressonância nuclear magnética (RNM) é o exame ideal para avaliação de pacientes que evoluem com lesões isquêmicas cerebrais. Pode-se evidenciar facilmente o diagnóstico de AVCI nas primeiras horas do evento sendo um método eficaz para determinar o tratamento trombolítico. (Abboud & Amarenco, 2004) (G. Thomalla et al., 2010) (Schellinger et al., 2007)

Novas técnicas de RNM tem sido empregadas no intuito de avaliar precocemente áreas isquêmicas em evolução como definir pacientes com potencial para evoluir para ECM. (Kollmar & Schwab, 2007) As técnicas mais utilizadas são: a imagem ponderada na difusão (DWI), a imagem ponderada na perfusão (PWI) e o coeficiente de difusão aparente (ADC).

A DWI revela áreas de lesão neuronal definitiva ou área de “core” e a PWI mostra áreas de redução do fluxo sanguíneo cerebral próximo da área de core. A diferença entre as regiões mostradas na DWI e PWI revela a área de penumbra na

qual ocorre redução do fluxo sanguíneo cerebral e pode ser recuperada no acompanhamento dos pacientes. (Hypoxia, 2009)(W.-D. Heiss, 2011)

O ADC possibilita o diagnóstico precoce de lesões isquêmicas devido à restrição à difusão das moléculas de água no local de injúria. Desta maneira imagens com lesões maiores do que 82 ml na DWI nas primeiras 6 horas correlacionam-se com aparecimento de ECM em infartos da ACM. (G. J. Thomalla et al., 2003)

Porém, a ressonância magnética tem como desvantagens a impossibilidade de execução em pacientes com próteses metálicas, portadores de marca-passo cardíaco, derivações ventriculares peritoneais (DVP) valvuladas e também naqueles pacientes com quadro de agitação com contraindicações para sedação, além de ser um exame de custo mais elevado em relação à TC.

Outros exames são necessários para diagnóstico etiológico e também para diagnóstico diferencial durante a internação do paciente como ecocardiograma (ECO) com Doppler a cores, Doppler de carótidas e vasos vertebrais, Doppler transcraniano (DTC), angiotomografia ou angioressonância de vasos cervicais e intracranianos e imagens como tomografia por emissão de pósitrons (PET - positron emission tomography). (Brunser et al., 2009) (Christian Dohmen et al., 2003)(H P Adams et al., 1994) (Kilpatrick et al., 2001)

IV.5 TERRITÓRIO DA ARTERIA CEREBRAL MÉDIA (ACM)

O AVCI leva ao acometimento de algum território cerebral pela falta de fluxo sanguíneo na região cerebral afetada. Em decorrência disso aparecem sintomas específicos dependendo da área afetada como alteração de força (paresia), alteração de memória, da fala, coma ou até mesmo evoluindo para o óbito.

O acometimento, da artéria carótida interna (tronco) ou de ramos proximais da ACM, leva a hipoperfusão do hemisfério cerebral correspondente, geralmente acometendo mais de um terço deste hemisfério cerebral.

A artéria cerebral média faz parte da formação do polígono de Willis, sendo o vaso de maior alcance dentro do cérebro. A artéria cerebral média é dividida em quatro partes: o segmento M1, horizontal, estendendo-se da artéria carótida interna até a fossa lateral de Sylvius; o segmento M2, insular, localizado entre a junção da bifurcação e a superfície da ínsula (na parte superior da fissura Silviana); o segmento M3, opercular, ramo localizado na fissura Silviana, e o segmento M4, segmento cortical, refere-se aos ramos da superfície do córtex.

Percorre desta maneira quase todo o hemisfério cerebral exceto o giro temporal inferior, a região anterior do lobo frontal e percorre entre os núcleos da base e a cápsula interna anterior e posterior.

Grande parte dos eventos isquêmicos cerebrais apresentam comprometimento de alguma parte do território de ACM, isso vai depender do tipo, tamanho e local proveniente dos êmbolos.

Os sintomas relacionados ao acometimento da ACM são vastos e referem ao local acometido. Sintomas contralaterais de perda de força geralmente em face, membro superior e pouco em membro inferior, alterações de linguagem correspondem ao acometimento do hemisfério esquerdo (área de Broca) e heminegligência em hemisfério direito, além da perda homônima do campo visual. (Pendlebury, Giles, & Rothwell, 2009)

IV.6 FISIOPATOLOGIA DO EDEMA CEREBRAL

A falta de autoregulação cerebral nas primeiras horas e a incapacidade de fluxo rápido de sangue por vasos colaterais, principalmente nos casos de comprometimento do tronco, faz reduzir o fluxo de sangue aos neurônios em sua fase inicial.

O mecanismo de morte neuronal é complexo e envolve vários mecanismos como rompimento da barreira hemato-encefálica, redução da produção de energia para célula (ATP), alteração da homeostase dos íons celulares, formação de acidose, excitotoxicidade, toxicidade mediada por radicais livres, produção de metabólitos do ácido aracdônico, apoptose mediada por citocinas, ativação de células da glia e infiltração de leucócitos. (Annunziato, 2010)(Kaste & Castillo, 2006)

Após a morte neuronal ocorre formação de edema cerebral. Existe formação de edema vasogênico e citotóxico de acordo com a evolução da isquemia. (Gerriets et al., 2009) Durante o processo de morte neuronal ocorre formação de edema com redução do fluxo sanguíneo local a menos de 20ml/100mg/min sendo relacionado como área de penumbra. (W.-D. Heiss, 2011)(JOVIN *et al.*, 2003) Este edema pode ocorrer de 3 a 7 dias após um evento isquêmico cerebral, em casos de IACM este edema pode se agravar em até 48 h, sua gravidade vai depender do território cerebral acometido. (Christian Dohmen et al., 2003)(Yu et al., 2009)

O aumento do volume intracraniano em decorrência ao aparecimento de edema cerebral favorece ao aumento da pressão intracraniana. Este aumento de forma rápida leva a hipertensão intracraniana (HIC) com descontrole da pressão de perfusão cerebral (PPC). (Ng & Nimmannitya, 1970)

Uma resposta fisiológica de autoregulação a esta agressão vai ser desencadeada pelo organismo levando a um mecanismo de resposta vasoconstrictora

com elevação da pressão arterial no intuito de manter uma pressão de perfusão cerebral (PPC) adequada. (Sare, Ali, Shuaib, & Bath, 2009)(Mistri, Robinson, & Potter, 2006) Isto pode ser definido por uma equação dado que PPC é igual a pressão arterial média (PAM) menos a PIC ($PPC = PAM - PIC$). (Huttner & Schwab, 2009)(Rangel-Castilla, Rangel-Castillo, Gopinath, & Robertson, 2008)

O aumento de volume intracraniano pode ser equilibrado até certo tempo, isso vai depender da complacência do cérebro, do controle cerebral de produção de líquido e do controle vasomotor provocado pelo aumento da PIC. (RANGEL-CASTILLA *et al.*, 2008) Em monitorização de pressão intracraniana (PIC) pode-se verificar acentuação da curva P2 da PIC. (Ayata & Ropper, 2002)

Em casos de perda da autoregulação, a hipertensão intracraniana (valores maiores que 20 mmHg) vai favorecer a deslocamento da massa encefálica para áreas de menor pressão favorecendo a herniação do cérebro e órbita. Os mecanismos de autoregulação cerebral em casos de lesão cerebral extensa, não são rapidamente controlados como demanda a hipótese Monro-Kelie. (Treadwell & Thanvi, 2010)(Tsuchida, He, Smith, & Siesjö, 1997)

Alguns pacientes apresentam anisocoria no exame clínico mesmo sem correlação com aparecimento de HIC nestes pacientes. (Poca *et al.*, 2010) Isso denota evolução clínica desfavorável e associado com valor preditivo negativo de piora neurológica.

Em pacientes idosos, a involução do encéfalo poderia ser um fator de proteção em casos de elevação rápida da PIC evitando a formação rápida de ECM.

Devido ao rápido avanço da lesão e os resultados desfavoráveis na maioria dos casos denominou-se este acometimento como edema cerebral maligno (ECM) nos casos de infarto de ACM. (Ayata & Ropper, 2002)

IV.7 TRATAMENTO DO EDEMA CEREBRAL MALIGNO

A única possibilidade encontrada até o momento de demonstrar melhor prognóstico para pacientes que tiveram ECM em consequência de infarto da ACM seria a realização de hemicraniectomia descompressiva. (Walcott et al., 2011) (Elwatidy, 2006) Craniectomia descompressiva é um método neurocirúrgico antigo na qual retira-se um "flap" de tábua óssea do crânio na tentativa de descomprimir o cérebro levando a redução da PIC. (Jüttler, Schellinger, et al., 2007) Essa retirada deve ser ampla (maior que 12 cm de diâmetro), na qual tornaria uma cavidade fechada em uma cavidade aberta. (Eghwrudjakpor & Allison, 2010)

As tentativas de controle clínico mesmo com monitorização multimodal em UTI não foram eficazes em redução da mortalidade destes pacientes. (Yang et al., 2005) Tentativa de trombólise no período de 6h de ACM também não mostrou resultado satisfatório com mortalidade acima do previsto. (Ogawa et al., 2007)

Os três estudos europeus, DECIMAL (decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarcts), DESTINY (decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery) e HAMLET (hemicraniectomy after middle cerebral artery infarction with life-threatening edema trial), propuseram que uma abordagem rápida nas primeiras 48 horas do AVCI mostrariam melhor sobrevida dos pacientes com menor número de sequelas graves. (Jüttler, Schwab, et al., 2007)(Köhrmann & Schwab, 2009)(Staykov & Gupta, 2011)(Vahedi, Vicaut, et al., 2007)(Vahedi, Hofmeijer, et al., 2007)

Como critério para inclusão para cirurgia de urgência seria idade < 60 anos, NIHSS > 15 para hemisfério direito e > 20 para hemisfério esquerdo, sinal na TC de

crânio de acometimento maior que 50% de território de ACM ou volume do infarto > 145 cm³ na ressonância magnética e não ultrapassar mais de 48h do ictus. (Arnaout, Aoun, Batjer, & Bendok, 2011)(Kasner et al., 2001)

A craniectomia descompressiva para pacientes acima de 60 anos também tem mostrado bons resultados. Entretanto, devido a involução cortical e com complacência aumentada nestes pacientes o edema cerebral seria melhor tolerado. (Jüttler et al., 2011)

Hipotermia de pacientes com ECM em consequência de infarto da ACM tem sido um método promissor no tratamento desta lesão. (Hofmeijer, van der Worp, & Kappelle, 2003) Associado ao tratamento de craniectomia descompressiva parece mostrar melhor prognóstico dos pacientes e reduz o desenvolvimento de sequelas mais graves, mas ainda é considerado experimental. (Kaste & Castillo, 2006) (Hypoxia, 2009)

O aparecimento de sequelas após AVCI gera taxas preocupantes de morbidade e mortalidade. A necessidade de acompanhamento contínuo e especializado destes pacientes nas fases aguda ou após a internação hospitalar vai favorecer ao rápido restabelecimento com retorno as suas atividades habituais e redução de aparecimento de sequelas graves e redução da morbimortalidade. (Duncan et al., 2005)

A possibilidade de aparecimento de sequelas após a craniectomia descompressiva é difícil de estimar. Algumas possibilidades associadas ao aparecimento de sequelas incluem a idade do paciente, extensão do infarto e tempo decorrente até o procedimento cirúrgico. (Geoffrey A Donnan & Davis, 2003) A decisão cirúrgica deve ser colocada e decidida junto com a família do paciente. (Kiphuth, Köhrmann, Lichy, Schwab, & Huttner, 2010)(Khan & Kamal, 2010)

V. CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivos de dados de prontuário de pacientes internados com diagnóstico de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) na Unidade de Recuperação Neurológica e Cardiológica (URNC) do Hospital Espanhol, Salvador, Bahia, Brasil no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2010.

O procedimento de coleta de dados foram por intermédio de ficha previamente elaborada e realizada por pessoal treinado e habilitado. ANEXO.1 As normas de realização de trabalhos com prontuários foram respeitadas com o termo de confidencialidade. (CONEP, 2011) (ANEXO.2)

Os dados recuperados nos prontuários dos pacientes foram:

- A. Dados demográficos como idade e sexo, raça;
- B. Informações sobre tempo de evolução do AVC até a internação na URNC;
- C. Antecedentes pessoais como história de hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), tabagismo, hipercolesterolemia, uso de antilipêmicos, uso de antiagregantes plaquetários e doenças cardiovasculares (fibrilação atrial doença de Chagas, doença coronariana);
- D. Avaliação de dados clínicos como PAS, PAD; grau de queda da PAS nas primeiras 24 horas definido pela formula:
$$\text{Grau de queda da PAS(\%)} = 100 \times (\text{PAS da admissão} - \text{PAS mínima das 24 horas}) / \text{PAS da admissão};$$
- E. Identificação do território cerebral acometido por método de imagem;
- F. Exames laboratoriais e de imagem realizados na internação do paciente.

(FIGURA.2);

G. Classificação de escores de gravidade como escala de coma de Glasgow e NIHSS na admissão;

H. Complicações durante a internação;

I. Avaliação de prognóstico pelas escalas de Rankin e Barthel.

O projeto foi analisado e aprovado segundo orientações do Conselho Nacional de Ética e Pesquisa (CONEP) ligado ao Conselho Nacional de Saúde (CNS) do Ministério da Saúde do governo brasileiro.(MARQUES FILHO, 2007) (ANEXO.3), (ANEXO.4) e (ANEXO 5).

http://portal2.saude.gov.br/sisnep/extrato_projeto.cfm?CODIGO=364455

Também submetido e aprovado pelo comitê de ética e pesquisa (CEP) do Hospital Espanhol. (Anexo.4)(Anexo5)

Os pacientes que após internação na UTI demonstraram piora do quadro neurológico com queda na escala de coma de Glasgow, piora do NIHSS e apresentavam acometimento maior que 50% do território de ACM foram classificados como portadores de ECM. (AMINMANSOUR *et al.*, 2010) Estes pacientes foram submetidos a craniectomia descompressiva se identificados até 24h de evolução dos sintomas. (FIOROT JR *et al.*, 2008) Em caso de contraindicação do procedimento cirúrgico, os pacientes foram monitorizados e acompanhados na URNC e depois avaliado o desfecho destes pacientes. A amostragem de pacientes com ECM foi utilizada como padrão para comparação com outras variáveis.

Foram excluídos do estudo os casos internados com ataque isquêmico transitório (AIT), pacientes que tinham diagnóstico de AVCI antes da internação no período selecionado de coleta dos dados, pacientes que apresentaram isquemia em região de circulação posterior.

Os pacientes quando receberam alta da UTI foram classificados segundo o grau de dependência e sequela pela escala de Rankin modificada (ERm) que varia de 0 a 6 sendo 0 bom prognósticos e 5 pior prognóstico e 6 considerado óbito como desfecho final. Após três meses de internação todos os pacientes que receberam alta hospitalar foram contactados por telefone por pessoa treinada e averiguado pelo paciente ou pelo cuidador sobre o grau de incapacidade pela ERm e escala de Barthel.

FIGURA. 2 : Exames diagnósticos realizados na fase inicial do acidente vascular encefálico isquêmico (AVCI).

Exames

1. Tomografia computadorizada de crânio
2. Eletrocardiografia (ECG) e Radiografia de tórax
3. Exames laboratoriais
 - Hemograma, TTPa, TP e INR
 - Dosagem de eletrólitos (Na, K, Ca, P, Mg)
 - Glicemia
 - Sumário de urina
 - Gasometria arterial
 - Provas de função renal e hepática
4. Doppler transcraniano e de carótidas
5. Punção lombar se afastar pela TC hemorragia ou sinal de HIC
6. Eletroencefalografia (EEG)
7. Ressonância nuclear magnética (RNM)
8. Ecocardiografia com doppler a cores bidimensional ou ecotransesofágico (nos casos suspeitos de embolia cardíaca)

TC: tomografia computadorizada; HIC: hipertensão intracraniana

V.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados utilizando-se o software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão N° 20 para Mac (SPSS Inc). <http://www.14.software.ibm.com>

As variáveis categóricas foram inseridas de acordo com a frequência absoluta e frequência relativa. As variáveis contínuas foram apresentadas com média \pm desvio padrão.

As variáveis categóricas foram cruzadas em tabelas utilizando como base principal de comparação o método de qui-quadrado pelo método de Pearson e exato de Fisher para avaliação dos fatores de risco. Foram considerados como estatisticamente significativos valores de $p < 0,05$. A variável dependente do estudo utilizada para comparação foi a presença de ECM. As variáveis contínuas estudadas foram classificadas quanto à distribuição normal pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e depois analisados pelo teste t de Student ou Mann-Whitney, conforme apropriado.

O dados que apresentaram significância estatística na análise univariada foram incluídos na análise multivariada por um modelo de regressão logística pelo método de retroceder condicional. O intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e *odds ration* (OR) foram calculados para dados significativos estatisticamente e colocados como fatores de riscos importantes para desenvolvimento de ECM.

VI. RESULTADOS

Após levantamento dos dados foram coletados 364 pacientes que deram entrada na URNC do Hospital Espanhol no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2010 com suspeita de AVC isquêmico nas primeiras 48 horas de instalação dos sintomas. Foram excluídos 144 pacientes com quadro de AIT e história pregressa de AVCI e 68 pacientes com AVCI de circulação posterior.

Foram analisados dados de prontuário de 155 pacientes com AVCI de circulação anterior sendo 76 (49,0%) mulheres e 79 (51,0%) homens com média de idade $69,4 \pm 14,7$ anos com idade variando de mínimo de 27 e máximo de 99 anos. Segundo classificação de etnias foram encontrados uma proporção de 71 (45,8%) indivíduos brancos, 48 (31%) mulatos, 23 (14,8%) negros e 13 (8,4%) indivíduos não tiveram sua cor identificada.

A instalação de AVCI nestes pacientes ocorreu de forma súbita em todos os casos, somente 2 (0,6%) pacientes apresentaram déficit ao acordar. Na admissão na UTI relataram sintomas de cefaleia em 11 (7,1%) pacientes e vômitos em 5 (3,2%) pacientes. Os dados clínicos relacionados estão sumarizados na TABELA 2.

A classificação dos indivíduos segundo os critérios de TOAST foram na sua maioria cardioembólicos em 46 (29,7%) dos casos seguido de aterosclerose de pequenas e grandes artérias em 28 (18,1%) e 20 (12,9%) casos respectivamente.

Alteração do nível de consciência foi medido pela escala de coma de Glasgow com média de $13,0 \pm 2,6$ variando de 3 a 15. A avaliação do déficit foi medida pelo NIHSS com média de $9,9 \pm 2,6$ variando de 0 a 34.

A PAS de internação dos pacientes foi com média de $151,9 \pm 26,9$ mmHg com variação de 96 a 222 mmHg e a PAD foi de $85,7 \pm 18,2$ mmHg variando de 19 a 157 mmHg. A glicemia da admissão foi em média $171,3 \pm 76,9$ mg/dl, variando de 68 a 476 mg/dl. A temperatura axilar média encontrada foi de $36,8 \pm 0,6$ °C variando de 35,2 a 38,7 °C.

Todos os pacientes foram submetidos a TC de crânio para avaliação do encéfalo. Nos quadros clínicos estáveis foram realizados uma RM de crânio em 75 (48,4%) pacientes. Uma dificuldade encontrada neste estudo foi a perda de imagens realizadas no período estudado, somente tendo acesso aos laudos realizados pela equipe de radiodiagnóstico do Hospital Espanhol.

Em caso de atendimento precoce com chegada ao Hospital até cerca de 6 horas de evolução do AVCI, 17 (11%) pacientes foram classificados aptos a receberem a trombólise intravenosa ou intra-arterial. (LANSBERG *et al.*, 2009) Somente 2 (1,3%) pacientes com evolução para ECM foram submetidos a trombólise com ativador de plasminogênio tecidual recombinante (rtPA).

Todos os pacientes foram acompanhados na UTI do Hospital sendo verificado utilização nas primeiras 24 horas da admissão: antiagregante plaquetário em 128 (82,6%) pacientes, insulina em 7 (4,5%) pacientes, heparina de baixo peso molecular (HBPM) em 145 (93,5%) pacientes, uso de drogas vasoativas em 11 (7,1%) pacientes e anti-hipertensivos em 51 (32,9%) pacientes.

A evolução com ECM foi verificada em 18 (11,8%) pacientes, sendo que 10 (55,5%) pacientes foram submetidos a craniectomia descompressiva. Da amostra de 18 pacientes com ECM, a idade média foi 64 ± 15 anos, variando de 32 a 87 anos. A mediana da pontuação na escala do NIHSS foi 20 nos pacientes submetidos a craniectomia vs. 15 naqueles não submetidos ao procedimento, $p=0,460$; a idade dos pacientes submetidos à craniectomia foi menor (mediana 58,5 vs 73.5 anos, $p=0,021$).

Somente cinco pacientes apresentavam idade inferior a 60 anos e todos estes foram submetidos a craniectomia descompressiva. A evolução para óbito ocorreu em 50% dos pacientes, sendo idêntica quando comparando aqueles submetidos ou não à craniectomia descompressiva. Após 3 meses, o desfecho funcional dos pacientes submetidos à craniectomia não diferiu daqueles não submetidos à craniectomia (índice de Barthel mediano 32,5 vs. 0; e escala de Rankin mediana 5 vs. 3, $p=NS$ para todas as comparações).

A evolução de ECM foi correlacionada com as variáveis do estudo e apresentados nas TABELAS 1 e 2. As variáveis associadas de forma significativa com evolução para ECM nas análises univariadas foram pontuação nas escalas de NIHSS e Glasgow, temperatura máxima nas primeiras 24 horas, queda da PAS nas primeiras 24 horas, passado de fibrilação atrial e presença de vômitos no início dos sintomas.

Os pacientes tiveram um tempo de internação média de $21,8 \pm 31,4$ dias variando de 1 a 260 dias no hospital. O Rankin de alta foi na média de $3,2 \pm 2,1$ e o de 3 meses após a alta foi de $2,1 \pm 2,0$. O índice de Barthel após 3 meses foi $75,1 \pm 34,6$ variando de 0 a 100. Após três meses de alta hospitalar cerca de 55 (35,5%) dos pacientes voltaram a caminhar mesmo com ajuda sendo que somente 1 paciente que teve ECM deambulou por conta própria.

Na análise multivariada foram encontrados três fatores preditivos importantes de predizer possibilidade de evolução para ECM em pacientes que apresentarem sinais de comprometimento de ACM: maior pontuação da escala NIHSS, a queda da PAS nas primeiras 24 horas e a maior temperatura axilar das primeiras 24 horas de monitorização (TABELA 3).

TABELA.1: Características dos pacientes com e sem edema cerebral maligno (ECM) após isquemia de artéria cerebral média.

Variáveis	ECM	ECM	P
	Sim (n= 18)	Não (n= 144)	
Idade (anos)	64,1 ± 14,9	70,1 ± 14,6	NS
Sexo			
Masculino	7 (4,5)	72 (46,5)	
Feminino	11 (7,1)	65 (41,9)	NS
Raça			
Branco	6 (3,9)	65 (42,9)	
Moreno	6 (3,9)	42 (27,1)	
Negro	3 (1,9)	20 (12,9)	NS
Temperatura máxima/24h	37,4 ± 0,5	36,8 ± 0,6	<0,001*
PAS (mmHg)	163,6 ± 30,5	150,3 ± 26,1	NS
PAD (mmHg)	94,1 ± 18,4	84,7 ± 17,9	0,051*
Queda PAS/24h (%)	30,2 ± 15,5	18,8 ± 14,9	0,020
Escala de coma de Glasgow	10,5 ± 3,1	13,6 ± 2,1	<0,001*
NIHSS	18,5 ± 7,1	8,6 ± 6,6	<0,001*
Glicemia (mg/dl)	178,2 ± 52,2	170,7 ± 79,0	NS
Permanência hospitalar (dias)	55,7 ± 62,4	17,3 ± 21,4	<0,001*

* P < 0,05, NS= não significativo, PAS= pressão arterial sistólica, PAD= pressão arterial diastólica, NIHSS= National Institute of Health Stroke Scale, UTI= unidade de terapia intensiva.

TABELA.2 Comparação dos dados clínicos progressos dos pacientes que evoluíram para edema cerebral maligno.

Variáveis	Com ECM	Sem ECM	Valor p
	N (%)	N (%)	
Vômitos início	3 (16,7)	2 (1,5)	0,011*
Cefaléia início	1 (5,6)	10 (7,3)	NS
Uso antiplaquetários	1 (5,6)	7 (5,1)	NS
Uso anticoagulantes	1 (5,6)	3 (2,2)	NS
História enxaqueca	0	0	NS
Hipercolesterolemia	1 (5,6)	29 (21,2)	NS
Uso de anovulatório	0	0	NS
Doença Chagas	1 (5,6)	4 (2,9)	NS
DAC	2 (11,1)	16 (11,7)	NS
Tabagismo	0	9 (6,6)	NS
FAC	7 (38,9)	20 (14,6)	0,019*
DM	4 (22,2)	53 (38,7)	NS
HAS	15 (83,3)	117 (85,4)	NS
IVP	0	2 (1,5)	NS

* $p < 0,05$, NS= não significativo, DAC= doença arterial coronariana, FAC= fibrilação atrial crônica, DM= diabetes mellitus, HAS= hipertensão arterial sistêmica, IVP= insuficiência vascular periférica.

TABELA.3 Análise multivariada de fatores preditores independentes de desenvolvimento de edema cerebral maligno (ECM).

Fatores preditores de ECM	OR (IC 95%)	valores p
Queda da PAS nas 24h (para cada 10%)	1,09 (1,02 – 1,17)	0,014
NIHSS (para cada aumento de 1 ponto)	1,17 (1,03 – 1,35)	0,023
Tax (para cada elevação de 1°C)	4,63 (1,04 – 20,83)	0,044
História de fibrilação atrial	8,12 (1,33 – 49,61)	0,023

OR= *odds ration*, PAS= pressão arterial sistólica, NIHSS= National Institute of Health Stroke Scale, Tax= Temperatura axilar. Variáveis que entraram foram vômitos, Queda PAS, NIHSS, Tax e FA)

VII. DISCUSSÃO

Existe uma preocupação em relação ao desenvolvimento de ECM em pacientes que chegam no Hospital com acidente vascular cerebral isquêmico. Principalmente aqueles pacientes que demonstram comprometimento de ACM em TC de crânio ou RNM. Todo paciente com este potencial de complicação deve ser encaminhado o mais rápido possível para uma unidade de alta complexidade.

A possibilidade de desenvolvimento de ECM exige uma atitude rápida do médico em relação a condução do tratamento com mobilização de toda a equipe agindo como um time bem coordenado. (KRAMER; ZYGUN, 2011)

A média de idade da amostra foi > 60 anos de idade sendo maior que a mostrada nos estudos. Nos estudos HAMLET, DECIMAL e DESTINY a idade máxima requerida para submeter ao tratamento cirúrgico foi inferior a 60 anos. (ARNAOUT *et al.*, 2011)(HOFMEIJER *et al.*, 2009) Talvez devido ao aparecimento de sequelas graves em pacientes idosos criando maior dependência e controle de reabilitação por tempo prolongado. (ARAC *et al.*, 2009) O tempo de seguimento desses estudos também foi maior (1 ano), permitindo que uma maior proporção de pacientes atingisse a capacidade para deambular com esforços de reabilitação.

Grande parte dos idosos com sequelas graves tem desfecho desfavorável e maior número de reinternações hospitalares. Tudo isso faz aumentar os gastos nos cuidados destes pacientes. Neste estudo não foi evidenciado correlação entre gênero e etnia dos pacientes.

Todos os pacientes tiveram déficit neurológico súbito como manifestação de evento isquêmico cerebral. Aqueles que tiveram déficit neurológico súbito mas com

melhora dos sintomas em cerca de 24h foi compatível com quadro de AIT e foram excluídos do estudo.

Outro dado significativo no estudo foi apresentação de vômitos associado ao evento neurológico súbito no grupo de pacientes com evolução para ECM. A presença deste dado clínico nas primeiras 24 horas da evolução do IACM, portanto, deve alertar para a repetição precoce de neuroimagem e planejamento urgente do ato cirúrgico.

A alteração do quadro neurológico pode ser verificada e monitorizada durante sua fase inicial com a utilização de escalas que avaliam os déficits. Rebaixamento do sensório com ECG menor que 10 sugerem pior evolução neurológica em pacientes que evoluem para ECM. (FANDINO *et al.*, 2004) A ECG é um método de avaliação muito utilizada em pacientes com trauma. Pela sua facilidade de manuseio tem sido muito empregada para quase todos os casos neurológicos. A sua falha está nos pacientes portadores de isquemia cerebral e que apresentam déficits unilaterais e específicos relacionados a área cerebral afetada.

Para pacientes com AVCI devemos utilizar o NIHSS que melhor define deterioração neurológica. (STAYKOV; GUPTA, 2011) Escala validada para seguimento de pacientes com possibilidade de receberem trombólise nas primeiras horas do AVCI. Nosso estudo identificou que um valor médio de $17,4 \pm 1,7$ mostrou relação significativa estatisticamente com evolução para ECM. Este dado corrobora com achados da literatura que mostram relação do NIHSS com piora do quadro neurológico. (LEIRA *et al.*, 2008) (WEIMAR *et al.*, 2005)(KRIEGER *et al.*, 1999)

A temperatura axilar na admissão também foi outro fator predisponente associado ao aparecimento de ECM. O aumento de temperatura pode ser desencadeado pela reação inflamatória em decorrência da lesão isquêmica e está

associada ao aumento do metabolismo cerebral e um maior volume de lesão. (BERROUSCHOT *et al.*, 1998)(HERRMANN *et al.*, 2003) Esses dados em conjunto sugerem que o combate à hipertermia no paciente com isquemia cerebral é um componente importante do tratamento desses pacientes para evitar dano secundário e evolução para ECM. A possibilidade de utilização de hipotermia no pré ou pós operatório dos pacientes com ECM depende ainda de muitos estudos prospectivos controlados que afirmem o seu real benefício e uso na prática médica. (FARIDAR *et al.*, 2011)(RIVERA-LARA *et al.*, 2011)

Em relação aos antecedentes clínicos prévios dos pacientes, a história de fibrilação atrial foi fator importante de AVCI com evolução para ECM. Outro fator que reafirma esta afirmativa seria a origem dos trombos pelo critério de TOAST de causa cardioembólica na maior parte dos casos. Esta relação é controversa, pois alguns estudos evidenciam maior relação com etiologia aterosclerótica. (GHANDEHARI; IZADI-MOOD, 2007) No entanto, estudos de AVCI associados à fibrilação atrial mostram maior extensão quando comparados a outras etiologias de AVCI, com potencial redução pela anticoagulação terapêutica. (HAEUSLER *et al.*, 2011)

A utilização de anticoagulantes e antiagregantes plaquetários não foram considerados fatores de piora neurológica neste estudo.

A elevação inicial da pressão arterial tem relação com dano cerebral. À medida que avança a lesão isquêmica e o neurônio morre, ocorre uma resposta inflamatória local. Quanto maior a lesão isquêmica maior será a extensão da inflamação. Como inflamação gera formação de edema local isso provoca aumento do volume encefálico. Aumento de volume do encéfalo faz aumentar a PIC. Em caso de falta de autoregulação, a PIC eleva-se e dentro de uma calota craniana fixa provoca

desenvolvimento de HIC. (TSUCHIDATE *et al.*, 1997) (DOHMEN *et al.*, 2007) Para não ocorrer a redução da PPC, o organismo aumenta a PAM de acordo com a elevação da PIC. (WHITE; VENKATESH, 2008)

Neste estudo a PAS e PAD na admissão apresentou correlação significativa com o desenvolvimento de ECM. TABELA.3 Outros estudos mantém a mesma prerrogativa de aumento de pressão arterial de acordo com aumento da área isquêmica e formação de edema cerebral. (KASNER *et al.*, 2001)

A queda da PAS nas primeiras 24 horas de início dos sintomas correlacionou significativamente com evolução para ECM. Como PPC depende diretamente de PAM, a queda da PAM poderia aumentar a área isquêmica devido a perda da área de penumbra (oligoemia) não protegida pela redução do fluxo local. (SCHNECK; ORIGINANO, 2006)

O ECM ocorre porque a ACM percorre grande parte do território cerebral e seu comprometimento alcança grandes proporções. Se verificado em exames de imagem em fases precoces de isquemia em evolução ou comprometimento do fluxo em ramos mais proximais da ACM uma sequência de procedimentos médicos deve ser iniciada.

Apesar de muitos pacientes terem realizado exames de imagem, nesta análise retrospectiva não foi possível avaliação das imagens realizadas no período devido à falta de imagens arquivadas. A falta da análise de imagens do encéfalo poderia ajudar na avaliação da progressão da lesão encefálica. Lesões cerebrais com áreas delimitadas tendem a evoluir com menor grau de edema.

A RNM com técnicas de DWI, PWI e ADC parecem ser mais eficazes no diagnóstico precoce da lesão permitindo tratamento rápido e eficiente. (THOMALLA, G. J. *et al.*, 2003) (THOMALLA, G. *et al.*, 2010) Em pacientes com alto valor do

NIHSS associado a imagens de PWI e ADC em território de ACM seria um forte preditor de evolução para ACM. (KIMBERLY; SHETH, 2011) Este dado não mostrou relação com as imagens de DWI que tinham volume menor que 145 cm³. (OPPENHEIM *et al.*, 2000)

A trombólise intravenosa ou intra-arterial para casos de AVCI se bem indicada e em tempo hábil pode mudar a evolução destes pacientes. Mas parece que para pacientes com ECM a correlação com a utilização de trombolítico ainda não obteve resultados animadores. (BRIZZI; HYPERDENSE, 2010)

Os estudo HAMLET, DECIMAL e DESTINY mostram que se o paciente tiver acometimento de >50% território de ACM acometido deve-se optar por tratamento cirúrgico de craniectomia descompressiva sendo o melhor tratamento destes pacientes. Em tentativas de controle clínico cerca de 80% dos casos evoluem com fatalidade. (NG; NIMMANNITYA, 1970) (BERROUSCHOT *et al.*, 1998) A indicação cirúrgica deve ser precoce e com prazo de intervenção de cerca de 48h com evidências de melhores resultados que em relação a mortalidade dos pacientes com cirurgia em 24h. (JÜTTLER *et al.*, 2007)(HOFMEIJER *et al.*, 2006)

Muito tem sido discutido sobre a indicação de craniectomia precoce para estes pacientes. (BROWN, 2003)(DONNAN; DAVIS, 2003)(SCHWAB; HACKE, 2003) Monitorar PIC e esperar o desenvolvimento de HIC não correlacionou-se com melhora dos desfechos clínicos. (EGHWRUDJAKPOR; ALLISON, 2010)

Neste estudo 11 dos 18 (55%) pacientes com ECM foram submetidos a craniectomia descompressiva. O procedimento foi contraindicado em 7 (45%) pacientes com ECM devido a retardo no diagnóstico ou pacientes que foram encaminhados de outros serviços com tempo maior que 24 horas de evolução dos sintomas. Naqueles pacientes que preenchem os critérios dos ensaios clínicos

randomizados (idade < 60 anos e instalação dos sintomas < 48 horas), todos foram submetidos a uma craniectomia descompressiva (n=5 pacientes). (VAHEDI *et al.*, 2007)

O tempo de internação de pacientes que evoluíram para ECM foi maior em relação aos outros tipos de AVCI. Isto pode ser devido ao fato destes pacientes ficarem mais tempo em ventilação mecânica e apresentarem infecções hospitalares mais frequentes.

Nesse estudo foi verificado um valor alto da escala de Rankin em 3 meses para pacientes com ECM, significando saída dos pacientes da UTI com sequelas graves ou mesmo evolução para óbito. (VAHEDI *et al.*, 2007) Possivelmente pode estar relacionado a idade avançada dos pacientes, tempo de definição da craniectomia descompressiva muito prolongado, ou tempo de seguimento curto. (GUPTA *et al.*, 2004) Estes dados não foram possíveis nesta análise podendo ser utilizados para novos estudos. (STAYKOV; GUPTA, 2011)

O aparecimento de sequelas graves nos pacientes após a alta hospitalar provoca uma nova discussão sobre o assunto. Muitos apresentam quadros depressivos após AVC e a estabilidade familiar também influencia na recuperação destes pacientes. (WALZ *et al.*, 2002) A falta de centros especializados em algumas localizações pode ser um fator de reinternações frequentes por complicações clínicas.

Outro fator que preocupa seria os gastos com a compra de medicamentos e aparelhos para controle a nível domiciliar. Alguns planos de saúde possuem serviços de atendimento domiciliares tipo “Home Care”. Mas somente poucos tem acesso a esse recurso. Em países desenvolvidos os gastos são altos e entram na economia nacional.

Com o envelhecimento da população vai ocorrer a possibilidade de ter mais eventos isquêmicos graves gerando um grupo de pacientes com sequelas e muito dependentes de assistentes. (ROLIM; MARTINS, 2011)

Algumas limitações dificultaram uma análise mais ampla dos fatores relacionados. Devemos considerar as limitações próprias dos estudos retrospectivos, podendo o viés resultar da revisão dos prontuários, da confiabilidade dos dados neles existentes e até do preenchimento dos questionários. O número de pacientes e desenho não-randomizado não foi adequado para avaliar o benefício da craniectomia descompressiva, mas este não era objetivo do estudo. Apesar das limitações, a amostra de pacientes foi suficiente para identificar fatores preditivos importantes no desenvolvimento de ECM.

No presente estudo também não foram avaliados biomarcadores que pudessem prever a ocorrência de ECM. Marcadores biológicos como a proteína S100B podem ser úteis no seguimento de pacientes com AVCI com possibilidade de evolução para ECM. (FOERCH *et al.*, 2004) No entanto, esses biomarcadores devem apresentar elevação precoce e ter custo acessível para serem úteis na prática clínica.

VII. CONCLUSÕES

- ✓ O edema cerebral maligno ocorre aproximadamente em um em cada oito pacientes admitidos com infartos no território da artéria cerebral média.
- ✓ As variáveis associadas de forma independente à ocorrência do edema cerebral maligno foram a fibrilação atrial, temperatura máxima nas primeiras 24 horas, pontuação na escala NIHSS e queda da pressão arterial sistólica nas primeiras 24 horas.
- ✓ Nos pacientes que apresentaram edema cerebral maligno, o prognóstico funcional em 3 meses foi ruim.
- ✓ A amostra reduzida de pacientes com edema cerebral maligno não permitiu uma comparação adequada do papel da craniectomia descompressiva nesses pacientes.

VIII. ARTIGO EM INGLÊS

Predictors of malignant course in middle cerebral artery infarction

Authors:

Arnaldo Alves da Silva

Mayana da Silva Almeida

Jamary Oliveira-Filho

Institution:

Hospital Espanhol, Salvador, Bahia, Brazil

Corresponding author address:

Arnaldo Alves da Silva

URNC / Hospital Espanhol

Avenida Sete de Setembro, 4161

Salvador, Bahia, Brazil

41140-110

Key words: brain edema, malignant cerebral infarction, stroke, predictors of outcome

SUMMARY

Introduction: Space-occupying, malignant middle cerebral artery infarctions (MCAI) are still one of the most devastating forms of ischaemic stroke, with a mortality of up to 80% in untreated patients. Early identification of patients at risk of space-occupying malignant MCA infarction is needed to enable timely decision for potentially life-saving treatment such as decompressive hemicraniectomy.

Methods: To evaluate characteristics of patients with MCAI, admitted in an intensive care unit, a retrospective review of medical records of 155 patients hospitalized with a diagnosis of stroke was carried out between January 2007 and December 2010.

Results: Of 155 of patients included, 18 (11.8%) developed malignant MCAI (mean age 69.4 +/- 14.7 years, 51.0% were women), including 10 (55%) patients treated with decompressive hemicraniectomy. The following parameters were identified as univariate predictors on admission of malignant MCAI: NIHSS score on admission, history of atrial fibrillation (AF), vomiting at the onset, maximum temperature over 24 hours, admission Glasgow Coma Scale (GCS), reduction of systolic blood pressure (SBP) over 24 hours, diastolic blood pressure (DBP). The only variables that remained significant independent predictors of malignant MCAI were NIHSS score (OR= 1.17 per point increase; 95% CI = 1.03 to 1.35; p= 0.023), reduction of SBP at admission (OR 1.09 for each 10% reduction; 95% CI = 1.02 to 1.17; p= 0.014), axillary temperature over 24h (OR 4.63 for each degree increased; 95% CI = 1.04 to 20.83 ; p = 0.044) and history of atrial fibrillation (OR= 8.12; 95% CI = 1.33 to 49.61). The mean NIHSS was 18.5 ± 7.1 , ranging 0–34. Modified Rankin Scale

(mRS) score at discharge of ICU and after three months in the group with malignant MCAI were 5.1 ± 1.5 and 4.4 ± 2.1 , respectively.

Conclusion: Malignant MCAI course can be predicted by admission NIHSS associated with several modifiable patient characteristics, such as decreasing BP, hyperthermia and atrial fibrillation. The influence of actively treating each of these factors to prevent malignant MCAI should be investigated.

Introduction

Stroke is the leading cause of brain injury and the leading cause of major disability in adults.[1][2][3] Mortality in untreated cases of malignant middle cerebral artery infarction (MCAI) has been reported to occur in up to 80% of cases.[4][5] This high mortality rate may be a reflection of severe brain oedema, leading to raised intracranial pressure and subsequent brain herniation. Medical treatment of intracranial hypertension alone has not been shown to be effective.[6][7]

Craniectomy has been shown to reduce mortality and to improve outcome in patients with malignant MCAI in several case series.[8][9][10] In addition, outcome measures may produce different results depending on patient predictors, and these results must be interpreted cautiously. Researchers have focused on the correlation between heterogeneous parameters preceding brain oedema, different MCAI definitions and heterogeneous endpoint outcomes.[11][12]

Moreover, few studies have focused on physiological variables that might affect individual predisposition to MCAI. In this study, we aimed to identify major predictors of MCAI that occur after acute ischemic stroke.

Subjects and Methods

In this retrospective study, we analyzed the records of 220 consecutive patients with acute ischemic infarct and onset of stroke symptoms within 24 hours of admission from February 2007 to December 2010.

These patients were all admitted to a dedicated stroke unit and data recorded prospectively in a standardized chart-based questionnaire. The local ethics committee approved this study.

The patient's medical files were reviewed and the following data were collected: age, gender, admission vital signs (heart rate, respiratory rate, systolic and diastolic blood pressure), body temperature in °C, Glasgow coma scale (GCS) score, National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria, seizures, antithrombotic and thrombolytic medications, presence of shock or arterial hypotension, cardiac arrest, brain CT-scan and magnetic resonance imaging (MRI) results. Medical history of diabetes and hypertension (defined by patient history or medication use); coronary artery disease (defined by previous history of angina, myocardial revascularization, myocardial infarction or coronary artery stents), current smoking, high cholesterol (defined as total cholesterol above 200mg/dl or LDL > 100mg/dl), atrial fibrillation (defined by previous history or current EKG results) were also collected. Over the first 24 hours, highest and lowest blood glucose, temperature and blood pressure (BP) were also collected. For BP variations, we calculated the systolic BP drop by the formula $100 \times (\text{admission systolic BP} - \text{lowest systolic BP in the first 24 hours}) / \text{admission BP}$.

Biochemical parameters measured on admission were arterial blood gases and acid-base state, cholesterol levels, serum glucose and sodium levels and blood urea.

Malignant MCAI was defined as an infarction of at least two-thirds MCA territory territory complicated by space-occupying and life-threatening edema formation, occurring 24 hours after stroke. Decompressive hemicraniectomy (DH) was defined as the surgical management removing part of the skull vault over a swollen brain.[13][14][15]

Patients with previous history of stroke, primary intracerebral hemorrhage and diagnosis of transient ischemic attack were excluded.

Mortality and functional outcome one year after discharge (as modified Rankin Scale (mRS) were obtained by structured phone interview conducted with the patients, or their closest relatives, respectively. The telephone interviews were performed by a biomedical who was trained and certified for data collection on disability, quality of life, and the mRS.

Statistical Analyses

Continuous variables were presented as mean \pm standard deviation (SD), while categorical variables were expressed as proportions.

The chi-square test was used for categorical variables and Student's t test or Mann Whitney U was used for continuous variables, as appropriate based on each variable's distribution. Risk factors that were found to be significant in univariable analyses ($P < 0.1$) were entered into a multivariable logistic regression model, with malignant MCAI as the dependent variable.

The results for multivariable logistic regression model were summarized by odds ratio (OR) and the corresponding 95% confidence intervals (CI). A p-value less than 0.05 was considered significant.

All assessments were performed using SPSS version 17.0 software (IBM, Statistical Package for the Social Sciences Inc., Chicago, IL).

Results

A total of 155 patients were included during the study period from January 2007 to December 2010. There were 79 (51%) men and 76 (49%) women.

The mean age was 69.4 ± 14.7 years (range: 27 to 99 years). The median duration of intensive care unit (ICU) stay was 19.5 ± 27.7 days (range: 1 to 270 days).

Symptoms of sudden motor loss (100%), headache (10.9%) and vomiting (7.9%) occurred during the first 24 hours of the illness. On admission, patients with malignant MCAI had a lower admission GCS, higher NIHSS, greater SBP drop in the first 24 hours, higher admission diastolic blood pressure and higher temperature over the first 24 hours as compared to patients without malignant MCAI. (Table 1)

History of hypertension (85.2%) was the most frequent risk factor for stroke in this study, followed by diabetes mellitus (36.8%), hyperlipidemia (19.4%), atrial fibrillation (17.4%), coronary artery disease (11.6%), smoking (5.8%).

In this study, only 18 (11.6%) of patients developed malignant MCAI signs on the day of stroke onset and the majority of them underwent decompressive hemicraniectomy (55%).

The mean NIHSS was 18.5 ± 7.1 , ranging 0–34. Modified Rankin Scale (mRS) score at discharge of ICU and after three months in the group with MCAI were 5.1 ± 1.5 and 4.4 ± 2.1 respectively.

The multivariate regression analysis showed that NIHSS on admission and systolic blood pressure were independent predictors of the outcome. Table 3.

Table 1. Characteristic of patients with and without malignant middle cerebral artery infarction (mMCAI).

Variables	mMCAI with (n= 18)	mMCAI without (n= 137)	P value
Age (years)	64.1 ± 14.9	70.1 ± 14.6	NS
Sex			
male	7 (4.5)	72 (46.5)	
female	11 (7.1)	65 (41.9)	NS
Race			
white	6 (3.9)	65 (42.9)	
black	6 (3.9)	42 (27.1)	
Others	3 (1.9)	20 (12.9)	NS
Tax (°C)	37.4 ± 0.5	36.8 ± 0.6	<0.001*
SBP (mmHg)	163.6 ± 30.5	150.3 ± 26.1	NS
DBP (mmHg)	94.1 ± 18.4	84,7 ± 17,9	0.051*
SBP variation (mmHg)	30.2 ± 15.5	18.8 ± 14.9	0.020
GCS	10.5 ± 3.1	13.6 ± 2.1	<0.001*
NIHSS	18.5 ± 7.1	8.6 ± 6.6	<0.001*
Glycemia (mg/dl)	178.2 ± 52.2	170.7 ± 79.0	NS
ICU stay (days)	55.7 ± 62.4	17.3 ± 21.4	<0.001*

*p < 0.05, NS= non significant, Tax= axillary temperature, GCS= Glasgow coma scale, NIHSS= National Institute of Health Stroke Scale, SBP= systolic blood pressure, DBP= diastolic blood pressure, ICU= intensive care unit.

Table.2 Predictors of malignant middle cerebral artery infarction (mMCAI) on admission at the Hospital.

Variable	With mMCAI	Without mMCAI	p
	N 18 (%)	N 137 (%)	
Vomiting onset	3 (16.7)	2 (1.5)	0.011*
Headache onset	1 (5.6)	10 (7.3)	NS
Anticoagulant drug	1 (5.6)	7 (5.1)	NS
Antiplatelet drug	1 (5.6)	3 (2.2)	NS
Migraine	0	0	NS
Hypercholesterolemia	1 (5.6)	29 (21.2)	NS
Anticonceptionals use	0	0	NS
Chagas disease	1 (5.6)	4 (2.9)	NS
CAD	2 (11.1)	16 (11.7)	NS
smoking	0	9 (6.6)	NS
Atrial fibrillation	7 (38.9)	20 (14.6)	0.019*
Diabetes	4 (22.2)	53 (38.7)	NS
Hypertension	15 (83.3)	117 (85.4)	NS
Vascular insufficiency	0	2 (1.5)	NS

*p< 0,05, NS= non significant, CAD: coronary artery disease,

Table.3 Multivariate analysis and logistic regression of predictors malignant middle cerebral artery infarctions (mMCAI).

Predictors mMCAI	OR (95% CI)	P value
SBP variation 24h	1.09 (1.02 – 1.17)	0.014
NIHSS (for each 1 point)	1.17 (1.03 – 1.35)	0.023
Body temperature	4.63 (1.04 – 20.83)	0.044
Presence atrial fibrillation	8.12 (1.33 – 49.61)	0.023

p< 0.05, OR= Odds Ration, CI= confidence intervals, SBP= systolic blood pressure,

NIHSS= National Institute of Health Stroke Scale, CI= confidence interval

Discussion

The residual disability and high prevalence make stroke the most commonly treated cause of incapacity by rehabilitation therapists. A significant contributor to secondary damage after admission is brain edema, present in its most catastrophic form in patients who develop malignant MCAI.

In the present study, several factors were associated with developing a malignant MCAI. A major determinant in this and other studies is the NIHSS score, which correlates closely with infarct size and early neurological deterioration. [16] NIHSS tends to underestimate infarct size in the nondominant hemisphere, thus patients are most likely to develop malignant MCAI when NIHSS scores are >20 in the dominant hemisphere and >15 in the nondominant hemisphere.[17]

More importantly, three potentially modifiable predictors of MCAI were independently associated with MCAI: BP drop over the first 24 hours, hyperthermia and atrial fibrillation.

The role of BP in acute stroke has always been controversial. Although hypertension is the most frequent and modifiable risk factor for stroke, overtreating hypertension in the acute phase may decrease blood flow to an already compromised ischemic penumbra. Several case series have reported an adverse effect of decreasing BP in the first 24 hours after ischemic stroke onset.[18][19][20] In patients with malignant MCAI, decreasing BP may also promote further injury in the setting of high intracranial pressures. In the present study, relatively small BP drop (10%) in the first 24 hours was associated with increased risk of malignant MCAI independently of initial stroke severity.

Hyperthermia was also associated with the development of malignant MCAI in the present study. Possible mechanisms for this association shown in experimental studies include increase cerebral metabolism, final infarct size and mortality in animals with hyperthermia.[21][22] In a recent clinical trial, treatment with paracetamol for 3 days was associated with better clinical outcomes in a subgroup of patients who were febrile on admission.[23][24] Additionally, induced hypothermia is a known effective treatment for cerebral edema, with rebound edema being a major consideration in the rewarming period.[25][26][27]

Finally, atrial fibrillation was found to be a major factor influencing progression to malignant MCAI. Other studies have already documented an increased propensity of atrial fibrillation towards larger infarcts as compared to other stroke etiologies.[28] Furthermore, anticoagulation seems to affect this particular outcome, with less stroke severity being associated with therapeutic anticoagulation levels.[29] Thus, treating atrial fibrillation with anticoagulation may decrease rates progression to malignant MCAI.[30]

Early neurological deterioration occurs during the acute phase in approximately one third of all ischemic patients and is associated with a significantly greater morbidity and mortality. Early CT scan hypodensity is an independent predictor of stroke area, detecting cytotoxic post ischemic cerebral edema that causes a decrease in x-ray attenuation, which would be visible earlier after more severe ischemic damage.[31] Perfusion (PWI), diffusion-weighted imaging (DWI) and apparent diffusion coefficient (ADC) obtained within the first 6 hours after MCAI is a more powerful predictor of further neurological deterioration and provides scientific evidence that early neurologic deterioration is mainly determined by the severity and extent of early ischemic injury.[32] [33] In our study we could not recover the MRI and CT images

and missed the possibility to investigate further comparisons. However, we do not believe this would change the predictors found in our study, because NIHSS score is highly correlated to infarct size.

Although the present study initially found vomiting to be associated with fatal brain swelling in the univariable analysis, this was not upheld by the multivariable analysis.

This probably reflects the greater propensity for patients with high NIHSS scores to develop intracranial hypertension, with vomiting as one of its cardinal signs.[7]

References

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al.: Heart Disease and Stroke Statistics--2012 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2011 Dec 15; E1-200. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31823ac046.
2. Annunziato L, editor: *New Strategies in Stroke Intervention*. Totowa, NJ, Humana Press, 2010. 10.1007/978-1-60761-280-3.
3. Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al.: Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atheros. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2007 May;38:1655-711. DOI: 10.1161/01.CIR.94.5.1167.
4. Huttner HBHB, Schwab S: Malignant middle cerebral artery infarction: clinical characteristics, treatment strategies, and future perspectives. *Lancet neurology* 2009 Oct 1;8:949-58. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70224-8.
5. Treadwell SD, Thanvi B: Malignant middle cerebral artery (MCA) infarction: pathophysiology, diagnosis and management. *Postgraduate medical journal* 2010 May 1;86:235-42. DOI: 10.1136/pgmj.2009.094292.
6. Gerriets T, Walberer M, Ritschel N, Tschernatsch M, Mueller C, Bachmann G, et al.: Edema formation in the hyperacute phase of ischemic stroke. Laboratory investigation. *Journal of neurosurgery* 2009 Nov;111:1036-42. DOI: 10.3171/2009.3.JNS081040.

7. Hofmeijer J, Algra A, Kappelle LJ, van der Worp HB: Predictors of life-threatening brain edema in middle cerebral artery infarction. *Cerebrovascular diseases* (Basel, Switzerland) 2008 Jan 1;25:176-84. DOI: 10.1159/000113736.
8. Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P, Unterberg A, Hennerici M, Woitzik J, et al.: Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2007 Sep 1;38:2518-25. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.485649.
9. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, et al.: Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet neurology* 2007 Mar 1;6:215-22. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70036-4.
10. Elwatidy S: Bifrontal decompressive craniotomy for malignant brain edema. [Internet]. . *Saudi medical journal* 2006 Oct [cited 2011 Dec 26];27:1547-53.
11. Duncan PW, Zorowitz R, Bates B, Choi JY, Glasberg JJ, Graham GD, et al.: Management of Adult Stroke Rehabilitation Care: a clinical practice guideline. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2005 Sep 1;36:e100-43. DOI: 10.1161/01.STR.0000180861.54180.FF.
12. Kiphuth IC, Köhrmann M, Lichy C, Schwab S, Huttner HB: Hemicraniectomy for malignant middle cerebral artery infarction: retrospective consent to decompressive surgery depends on functional long-term outcome. *Neurocritical care* 2010 Dec 2;13:380-4. DOI: 10.1007/s12028-010-9449-8.
13. Berrouschot J, Sterker M, Bettin S, Köster J, Schneider D: Mortality of space-occupying (“malignant”) middle cerebral artery infarction under conservative

intensive care. *Intensive Care Medicine* 1998 Jun 1;24:620-623. DOI: 10.1007/s001340050625.

14. Eghwudjakpor PO, Allison AB: Decompressive craniectomy following brain injury: factors important to patient outcome. *The Libyan journal of medicine* 2010 Jan 1;5:1-6. DOI: 10.4176/091104.

15. Committee ESIE, Committee EW, Olsen TS, Langhorne P, Diener HC, Hennerici M, et al.: European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management – Update 2003. *Cerebrovascular Diseases* 2003;16:311-337. DOI: 10.1159/000072554.

16. Hills NK, Josephson SA, Lyden PD, Johnston SC: Is the NIHSS certification process too lenient? *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 2009 Jan;27:426-32. DOI: 10.1159/000209237.

17. Kimberly WT, Sheth KN: Approach to severe hemispheric stroke. *Neurology* 2011 Feb 15;76:S50-6. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31820c35f4.

18. Oliveira-Filho J, Silva SCS, Trabuco CC, Pedreira BB, Sousa EU, Bacellar A: Detrimental effect of blood pressure reduction in the first 24 hours of acute stroke onset. *Neurology* 2003 Oct 28;61:1047-51. DOI: 10.1212/01.WNL.0000092498.75010.57.

19. Sare GM, Ali M, Shuaib A, Bath PMW: Relationship between hyperacute blood pressure and outcome after ischemic stroke: data from the VISTA collaboration. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2009 Jun;40:2098-103. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.539155.

20. Aiyagari V, Gorelick PB: Management of blood pressure for acute and recurrent stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2009 Jun;40:2251-6. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.531574.

21. Grosman B, Shaik OS, Helwig BG, Leon LR, Doyle FJ: A physiological systems approach to modeling and resetting of mouse thermoregulation under heat stress. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985) 2011 Sep;111:938-45. DOI: 10.1152/jappphysiol.00519.2010.
22. Phipps MS, Desai RA, Wira C, Bravata DM: Epidemiology and Outcomes of Fever Burden Among Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2011 Oct 6; DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.621425.
23. Dippel DWJ, van Breda EJ, van der Worp HB, van Gemert HMA, Meijer RJ, Kappelle LJ, et al.: Effect of paracetamol (acetaminophen) and ibuprofen on body temperature in acute ischemic stroke PISA, a phase II double-blind, randomized, placebo-controlled trial [ISRCTN98608690]. *BMC cardiovascular disorders* 2003 Feb 6;3:2. DOI: 10.1186/1471-2261-3-2.
24. Middleton S, McElduff P, Ward J, Grimshaw JM, Dale S, D'Este C, et al.: Implementation of evidence-based treatment protocols to manage fever, hyperglycaemia, and swallowing dysfunction in acute stroke (QASC): a cluster randomised controlled trial. *Lancet* 2011 Oct 11;;1699-1706. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61485-2.
25. Kollmar R, Schwab S: Hypothermia and Ischemic Stroke. *Current treatment options in neurology* 2012 Feb 1; DOI: 10.1007/s11940-012-0164-y
26. Rivera-Lara L, Zhang J, Muehlschlegel S: Therapeutic Hypothermia for Acute Neurological Injuries. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2011 Dec 16; DOI: 10.1007/s13311-011-0092-7.
27. Faridar A, Bershada EM, Emir T, Iaizzo P a, Suarez JI, Divani A a: Therapeutic hypothermia in stroke and traumatic brain injury. *Frontiers in neurology* 2011 Jan;2:80. DOI: 10.3389/fneur.2011.00080.

28. Levi CR, Read SJ, Hirano T, Donnan GA: Extensive hemispheric cerebral infarction. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association* 1998 Nov;7:398-403. DOI: 10.1016/S1052-3057(98)80123-7.
29. Alonso de Leciñana M, Egido J a, Casado I, Ribó M, Dávalos a, Masjuan J, et al.: Guidelines for the treatment of acute ischaemic stroke. *Neurologia (Barcelona, Spain)* 2011 Dec 6; DOI: 10.1016/j.nrl.2011.09.012
30. Prasad V, Kaplan RM, Passman RS: New Frontiers for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 2012 Jan 19;33:199-208. DOI: 10.1159/000334979.
31. Kilpatrick MM, Yonas H, Goldstein S, Kassam a. B, Gebel JM, Wechsler LR, et al.: CT-Based Assessment of Acute Stroke: CT, CT Angiography, and Xenon-Enhanced CT Cerebral Blood Flow. *Stroke* 2001 Nov 1;32:2543-2549. DOI: 10.1161/hs1101.098330.
32. Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J, Köhrmann M, Molina C a, Neumann-Haefelin T, et al.: MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2007 Oct;38:2640-5. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.483255.
33. Oppenheim C, Samson Y, Manai R, Lalam T, Vandamme X, Crozier S, et al.: Prediction of Malignant Middle Cerebral Artery Infarction by Diffusion-Weighted Imaging. *Stroke* 2000 Sep 1;31:2175-2181. DOI: 10.1161/01.STR.31.9.2175.

ANEXO.1: Formulário de coleta de dados

Ficha de Acidente Vascular Encefálico

Nome _____				
No prontuário _____	Idade _____	Masc <input type="checkbox"/> Fem <input type="checkbox"/>	Negro <input type="checkbox"/> Pardo <input type="checkbox"/> Branco <input type="checkbox"/> Amarelo <input type="checkbox"/>	
Endereço _____				
Tel. _____	Tel2. _____	Contato (nome/parentesco) _____		
Assistente: Murilo <input type="checkbox"/> Davidson <input type="checkbox"/> Luciana <input type="checkbox"/>		Iniciais de quem preencheu a ficha _____		
Jamary <input type="checkbox"/> Pedro <input type="checkbox"/> Outro <input type="checkbox"/>				

Histórico/Exame físico:

Data início _____	Hora início _____	Data chegada _____	Hora chegada _____	Hora 1ª avaliação _____
TAC data _____	TAC hora _____	RM data _____	RM hora _____	NIHSS _____
Data NIHSS _____	Hora NIHSS _____	Rankin pré-mórbido _____	Rankin admissão _____	Glasgow _____
Déficit ao acordar <input type="checkbox"/>	Cefaléia <input type="checkbox"/>	Vômitos <input type="checkbox"/>	PA na admissão _____	
AVCH: Putamen <input type="checkbox"/> Tálamo <input type="checkbox"/> Ponte <input type="checkbox"/> Cerebelo <input type="checkbox"/> Lobar <input type="checkbox"/> Volume (abc/2): _____ ml Volume 24h: _____				
Inundação ventricular? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Escore de AVCH (0-6) _____ Hidrocefalia? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> DVE? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>				
HSA: WFNS (1-5) _____ Fisher (1-4) _____ Vasoespasmó assintomático <input type="checkbox"/> Vasoespasmó sintomático <input type="checkbox"/>				
OSCS: Circ. Anterior Total <input type="checkbox"/> Circ. Anterior Parcial <input type="checkbox"/> Sínd. Lacunar (especificar) <input type="checkbox"/> Circ. Post <input type="checkbox"/>				
Localização clínica/imagem: ACI <input type="checkbox"/> M1 <input type="checkbox"/> M2 sup <input type="checkbox"/> M2 inf <input type="checkbox"/> ACM distal <input type="checkbox"/> ACA <input type="checkbox"/> ACP <input type="checkbox"/>				
AICA <input type="checkbox"/> PICA <input type="checkbox"/> SCA <input type="checkbox"/> Basilar <input type="checkbox"/> ASPECTS (0 a 10): _____				

Tratamento las 24 horas:

tPA <input type="checkbox"/>	Heparina <input type="checkbox"/>	Clexane <input type="checkbox"/> dose: _____	Neuroprotetor <input type="checkbox"/>	Antiplaquetário <input type="checkbox"/>
Insulina <input type="checkbox"/>	Antitérmicos <input type="checkbox"/>	Tmax _____ °C	Glicemia max _____ mg/dl	
Craniectomia <input type="checkbox"/>	Drogas vasoativas <input type="checkbox"/>	Anti-hipertensivos <input type="checkbox"/>	Nível de PAS nas 1as 24 horas: _____ mmHg	

Craniectomia: sim não ; data: _____

Antecedentes:

HAS <input type="checkbox"/>	Diabetes <input type="checkbox"/>	Anticoncepcional oral <input type="checkbox"/>	Fib. Atrial <input type="checkbox"/>	Tabagismo <5anos <input type="checkbox"/>	Insuf. Coronariana <input type="checkbox"/>
Hipercolesterolemia (>200 ou usando medicação) <input type="checkbox"/>	Insuf. Vasc. Perif <input type="checkbox"/>	AVC prévio <input type="checkbox"/>	Chagas forma arritmica <input type="checkbox"/>	Miocardiopatia chagásica <input type="checkbox"/>	Chagas forma indeterminada <input type="checkbox"/>
AIT <input type="checkbox"/>	Enxaqueca <input type="checkbox"/>	Uso de anticoagulante <input type="checkbox"/>	Uso de antiplaquetário <input type="checkbox"/>		

Investigação:

Eco transtorácico <input type="checkbox"/>	Eco transesofágico <input type="checkbox"/>	Doppler carótida <input type="checkbox"/>	Doppler transcraniano <input type="checkbox"/>	ECG <input type="checkbox"/>
Angio-RM <input type="checkbox"/>	Arteriografia <input type="checkbox"/>		Angio-TC <input type="checkbox"/>	
Rx tórax <input type="checkbox"/>	Provas de hipercoagulabilidade <input type="checkbox"/>			
VHS <input type="checkbox"/>	Prot. C Reativa <input type="checkbox"/>	Sor. Chagas <input type="checkbox"/>	Homocisteína <input type="checkbox"/>	

Conclusão etiológica (TOAST):

Atero grandes artérias <input type="checkbox"/>	Atero peq artérias <input type="checkbox"/>	Cardioembólico <input type="checkbox"/>	Outro conhecido <input type="checkbox"/>
Indeterminado <input type="checkbox"/>	Múltiplas causas conhecidas <input type="checkbox"/>		Estenose intracraniana <input type="checkbox"/>

Complicações (datar):

Herniação <input type="checkbox"/>	Transf. Hemorrágica <input type="checkbox"/>	Hematoma intraparenq <input type="checkbox"/>	Infecção resp <input type="checkbox"/>	Outras infecções <input type="checkbox"/>
Convulsão <input type="checkbox"/>	Hemorragia sistêmica <input type="checkbox"/>	Óbito <input type="checkbox"/>	Hiperglicemia <input type="checkbox"/>	Febre (>37,8°C) <input type="checkbox"/>

Data da alta _____ Rankin da alta _____ Diagnóstico final: AVC isquêmico AIT AVCH HSA

Oxfordshire Stroke Classification Scale (OSCS):

Circulação anterior total

Paciente apresenta todas as 3 características:

- Distúrbio de função cortical (afasia, apraxia, agnosia, negligência, anosognosia, etc.);
- Hemianopsia homônima;
- Novo déficit sensitivo e/ou motor envolvendo pelo menos duas das áreas: face, membro superior, membro inferior.

Circulação anterior parcial

Paciente apresenta até 2 das características acima.

Lacunar

Síndromes típicas: hemiparesia motora pura, síndrome sensitiva pura, síndrome sensitivo-motora, ataxia-hemiparesia, disartria-mão desajeitada.

Circulação posterior

Paciente apresenta qualquer um dos seguintes: paresia de nervos cranianos com déficit sensitivo/motor contralateral; déficit sensitivo/motor bilateral; disfunção cerebelar; hemianopsia homônima isolada.

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) – circular a pontuação do paciente:

Parâmetro	Pontuação
1a. Nível de consciência	0=alerta; 1=desperta com estímulo verbal; 2=desperta somente com estímulo doloroso; 3=resposta reflexa a estímulo algico.
1b. Orientação: idade e mês	0=ambos corretos; 1=um correto; 2=ambos incorretos.
1c. Comandos: abrir/fechar olhos, apertar e soltar mão	0=ambos corretos; 1=um correto; 2=ambos incorretos.
2. Motricidade ocular (voluntária ou olhos de boneca)	0=normal; 1=paresia do olhar conjugado; 2=desvio conjugado do olhar.
3. Campos visuais	0=normal; 1=hemianopsia parcial, quadrantanopsia, extinção; 2=hemianopsia completa; 3=cegueira cortical.
4. Paresia facial	0=normal; 1=paresia mínima (aspecto normal em repouso, sorriso assimétrico); 2=paresia/segmento inferior da face; 3=paresia/segmentos superior e inferior da face.
5. Motor membro superior: braços entendidos 90° (sentado) ou 45° (deitado) por 10 s.	0=sem queda; 1=queda, mas não atinge o leito; 2=força contra gravidade mas não sustenta; 3=sem força contra gravidade, mas qualquer movimento mínimo conta; 4=sem movimento.
6. Motor membro inferior: elevar perna a 30° deitado por 5 s.	MSD MSE MID MIE
7. Ataxia apendicular	0=sem ataxia (ou afásico, hemiplégico); 1=ataxia em membro superior ou inferior; 2=ataxia em membro superior e inferior.
8. Sensibilidade dolorosa	0=normal; 1=déficit unilateral mas reconhece o estímulo (ou afásico, confuso); 2=paciente não reconhece o estímulo ou coma ou déficit bilateral.
9. Linguagem	0=normal; 1=afasia leve-moderada (compreensível); 2=afasia severa (quase sem troca de informações); 3=mudo, afasia global, coma.
10. Disartria	0=normal; 1=leve a moderada; 2=severa, ininteligível ou mudo; X=intubado.
11. Extinção/negligência	0=normal; 1=negligência ou extinção em uma modalidade sensorial; 2=negligência em mais de uma modalidade sensorial.

Classificação etiológica do TOAST:

Aterosclerose de grandes artérias

- evidência clínica de envolvimento cortical (afasia, negligência, hemianopsia, etc.)
- TAC ou RM crânio com infarto >15mm
- Angiografia, angio-RM, Doppler carotídeo ou transcraniano sugestivo de estenose > 50% no território arterial apropriado

Aterosclerose de pequenas artérias

- Evidência clínica de síndrome lacunar (vide OSCS)
- TAC ou RM são normais ou mostram infarto apropriado <15mm
- Outros testes não identificam fonte cardioembólica ou estenose de grande artéria

Cardioembólico (marcar todos os achados)

Fontes de alto risco	Válvula metálica <input type="checkbox"/> Estenose mitral c/ FA <input type="checkbox"/> FA <input type="checkbox"/> Trombo atrial <input type="checkbox"/> Trombo ventricular <input type="checkbox"/> Sínd nó sinusal <input type="checkbox"/> IAM < 4 semanas <input type="checkbox"/> Cardiomiopatia dilatada <input type="checkbox"/> Parede acinética/VE <input type="checkbox"/> Mixoma atrial <input type="checkbox"/> Endocardite bacteriana <input type="checkbox"/>
Fontes de médio risco	Prolapso mitral <input type="checkbox"/> Calcificação mitral <input type="checkbox"/> Estenose mitral s/ FA <input type="checkbox"/> Turbulência atrial ("smoke") <input type="checkbox"/> Aneurisma atrial septal <input type="checkbox"/> Forame oval patente <input type="checkbox"/> Flutter atrial <input type="checkbox"/> Bioprótese valvar <input type="checkbox"/> Endocardite não-bacteriana <input type="checkbox"/> ICC <input type="checkbox"/> Parede hipocinética/VE <input type="checkbox"/> IAM 4 semanas a 6 meses <input type="checkbox"/>

Outras etiologias conhecidas

Evidência clínica de infarto agudo com causa rara mas conhecida (coagulopatia, vasculite, dissecação arterial, etc.). Teste complementar deve necessariamente demonstrar a anormalidade.

Indeterminado

Não foi encontrado uma causa definida do infarto

Mais de uma possível causa de infarto cerebral

Escala de Rankin

0=assintomático; 1=sem disfunção, capaz de realizar todas as atividades habituais apesar dos sintomas; 2=disfunção leve, incapaz de realizar todas as atividades habituais mas capaz de realizar tarefas pessoais sem assistência; 3=disfunção moderada, requer auxílio mas capaz de deambular sem auxílio; 4=disfunção moderadamente severa, incapaz de andar sem auxílio, incapaz de atender necessidades pessoais sem auxílio; 5=disfunção severa, restrito ao leito; 6=óbito.

ANEXO.2 Termo de Confidencialidade

(Registro Eletrônico de Saúde)

Salvador, 18 de agosto de 2010.

Eu, Arnaldo Alves da Silva, RG MG 4337635, Registro Funcional: CREMEB 20957, lotado no(a) Médico Plantonista URNC , estou ciente que a partir desta data terei acesso ao sistema de Prontuário Eletrônico do Paciente desta instituição através de uma senha ao qual me permitirá consultar e/ou registrar as informações de saúde dos pacientes.

É de meu conhecimento que as informações constantes no prontuário médico pertencem ao paciente, são de caráter sigiloso e estão sob a guarda do Hospital São Paulo. Comprometo-me a não copiar, não acessar e divulgar indevidamente os dados médicos por entender que posso responder a sanções estabelecidas pelo Conselho Federal de Medicina, pela Lei das Contravenções Penais, pelo Código Penal e pela Constituição Federal.

Estou ciente que meu acesso ao Prontuário Eletrônico se dará de acordo com a vigência de minha senha ao qual é determinada pelos responsáveis do setor onde trabalho. Também estou ciente que meus acessos ao sistema serão registrados a fim de possibilitar auditorias, quando necessárias.

Arnaldo Alves da Silva

ANEXO.3: Folha de rosto do CONEP



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS				FR - 364455	
Projeto de Pesquisa Avaliação dos Fatores Preditivos de Edema Cerebral Maligno em Acidente Vascular Encefálico Isquêmico (AVEI) em Unidade de Terapia Intensiva (UTI)					
Área de Conhecimento 4.00 - Ciências da Saúde - 4.01 - Medicina - Epide.				Grupo Grupo III	Nível Epidemiológico
Área(s) Temática(s) Especial(s)				Fase Não se Aplica	
Unitermos AVC, edema, UTI, prognóstico, cérebro					
Sujeitos na Pesquisa					
Nº de Sujeitos no Centro 100	Total Brasil 100	Nº de Sujeitos Total 100	Grupos Especiais		
Placebo NAO	Medicamentos HIV / AIDS NÃO	Wash-out NÃO	Sem Tratamento Específico NÃO	Banco de Materiais Biológicos NÃO	
Pesquisador Responsável					
Pesquisador Responsável ARNALDO ALVES DA SILVA			CPF 664.597.296-20	Identidade MG4337635	
Área de Especialização NEFROLOGIA			Maior Titulação MÉDICO	Nacionalidade BRASILEIRO	
Endereço R. BANCO DOS INGLESES, 175 APT0 501 ED LON			Bairro CAMPO GRANDE	Cidade SALVADOR - BA	
Código Postal 40080-040	Telefone 7132648660 / 7181938349		Fax	Email renalmater@yahoo.com.br	
Termo de Compromisso					
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima.					
Data: ____ / ____ / ____			Assinatura _____		
Instituição Onde Será Realizado					
Nome Hospital Espanhol - Real Sociedade Espanhola de Beneficência			CNPJ 15.113.103/0001-35	Nacional/Internacional Nacional	
Unidade/Órgão Unidade de Recuperação Neurológica e Cardiológica			Participação Estrangeira NÃO	Projeto Multicêntrico NÃO	
Endereço Av. 7 de Setembro 4161			Bairro Barra	Cidade Salvador - BA	
Código Postal 40.140.110	Telefone 71- 3264-8578		Fax -71-3264-1579	Email cep@hospitalespanhol.com.br	
Termo de Compromisso					
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.					
Nome: _____			Assinatura _____		
Data: ____ / ____ / ____					

ANEXO.4. Aprovação pelo CONEP

Andamento do projeto - CAAE - 0019.0.359.000-10				
Título do Projeto de Pesquisa				
Avaliação dos Fatores Preditivos de Edema Cerebral Maligno em Acidente Vascular Encefálico Isquêmico (AVEI) em Unidade de Terapia Intensiva (UTI)				
Situação	Data Inicial no CEP	Data Final no CEP	Data Inicial na CONEP	Data Final na CONEP
Recebido no CEP	20/09/2010 15:38:09			
Descrição	Data	Documento	Nº do Doc	Origem
2 - Recebimento de Protocolo pelo CEP (Check-List)	20/09/2010 15:38:09	Folha de Rosto	0019.0.359.000-10	CEP
1 - Envio da Folha de Rosto pela Internet	18/08/2010 16:42:13	Folha de Rosto	FR364455	Pesquisador

[Voltar](#)

ANEXO.5: Carta do CEP do Hospital Espanhol

HOSPITAL ESPANHOL
O HOSPITAL DA SUA ÉTICA

Comitê de Ética em Pesquisa

Salvador, 16 de setembro de 2010.

IDENTIFICAÇÃO DO PROJETO N° 029/2010

TÍTULO DA PESQUISA: Avaliação dos Fatores Preditivos de Edema Cerebral Maligno em Acidente Vascular Encefálico Isquêmico (AVEI) em Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Dr. Arnaldo Alves da Silva

INSTITUIÇÃO: Hospital Espanhol

2. OBJETIVOS DO ESTUDO:
Coletar informações sobre pacientes hospitalizados com edema cerebral maligno em pacientes com AVEI, avaliando o tipo de tratamento recebido e o grau de recuperação neurológica destes pacientes ao receberem alta e durante o acompanhamento ambulatorial.

3. PARECER DO RELATOR:
A pesquisa supracitada coleta dados dos prontuários de pacientes internados e realiza entrevistas durante as consultas de rotina destes pacientes que fazem parte do acompanhamento da patologia em questão, não há nenhuma intervenção definida em protocolo, nem qualquer procedimento que leve a algum risco ao paciente. TCLE claro e bem redigido.
Como a pesquisa citada não representa nenhuma terapia ou procedimentos em pacientes, não observo contra-indicações de ordem ética ao projeto de pesquisa em questão.

4. PARECER DO CEP:
O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Espanhol, acatando o parecer do relator designado para o referido projeto, em uso de suas atribuições, aprova o Projeto de Pesquisa, estando o mesmo de acordo com as Resoluções 196/96 e 251/97.

Cordialmente,



Dr. Fábio Vilas-Boas
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Espanhol

Av. Costa de Saes nº 4.242 - Barra - CEP: 41148-000 - Tel: (71) 3294-8078 FAX: (71) 3294-7876
Salvador/BA

X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abboud, H., & Amarenco, P. (2004). [Thrombolysis and acute cerebral infarction]. *Médecine sciences : M/S*, 20(12), 1104-8. Service de Neurologie et Centre d'accueil et de traitement de l'attaque cérébrale, Groupe Hospitalier Bichat-Claude Bernard, 46, rue Henri-Huchard 75877 Paris Cedex 18, France. doi:10.1051/medsci/200420121104
- Adams, H P, Brott, T. G., Crowell, R. M., Furlan, A. J., Gomez, C. R., Grotta, J., Helgason, C. M., et al. (1994). Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation*, 90(3), 1588-601. Retrieved from <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=8087974&retmode=ref&cmd=prlinks>
- Adams, Harold P, del Zoppo, G., Alberts, M. J., Bhatt, D. L., Brass, L., Furlan, A., Grubb, R. L., et al. (2007). Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atheros. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 38(5), 1655-711. doi:10.1161/STROKEAHA.107.181486
- Aiyagari, V., & Gorelick, P. B. (2009). Management of blood pressure for acute and recurrent stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 40(6), 2251-6. doi:10.1161/STROKEAHA.108.531574
- Amarenco, P, Bogousslavsky, J., Caplan, L. R., Donnan, G. A., & Hennerici, M. G. (2009). Classification of Stroke Subtypes. *Cerebrovascular Diseases*, 27(5), 493-501. Retrieved from <http://www.karger.com/doi/10.1159/000210432>
- Annunziato, L. (Ed.). (2010). *New Strategies in Stroke Intervention* (pp. 1-258). Totowa, NJ: Humana Press. doi:10.1007/978-1-60761-280-3

- Arac, A., Blanchard, V., Lee, M., & Steinberg, G. K. (2009). Assessment of outcome following decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction in patients older than 60 years of age. *Neurosurgical focus*, 26(6), E3. Department of Neurosurgery, Stanford University Medical Center, Stanford, CA 94305, USA. doi:10.3171/2009.3.FOCUS0958
- Arnaout, O. M., Aoun, S. G., Batjer, H. H., & Bendok, B. R. (2011). Decompressive hemicraniectomy after malignant middle cerebral artery infarction: rationale and controversies. *Neurosurgical focus*, 30(6), E18. Department of Neurological Surgery, Feinberg School of Medicine and McGaw Medical Center, Northwestern University, Chicago, Illinois 60611, USA. doi:10.3171/2011.3.FOCUS1160
- Ayata, C., & Ropper, A. H. (2002). Ischaemic brain oedema. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 9(2), 113-24. doi:10.1054/jocn.2001.1031
- Balak, N., & Elmaci, I. (2007). Costs of disorders of the brain in Europe. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*, 14(2), e9. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01570.x
- Berrouschot, J., Sterker, M., Bettin, S., Köster, J., & Schneider, D. (1998). Mortality of space-occupying ("malignant") middle cerebral artery infarction under conservative intensive care. *Intensive Care Medicine*, 24(6), 620-623. Department of Neurology, University of Leipzig, Germany. doi:10.1007/s001340050625
- Brainin, M., Bornstein, N., Boysen, G., & Demarin, V. (2000). Acute neurological stroke care in Europe: results of the European Stroke Care Inventory. *European Journal of Neurology*, 7(1), 5-10. Center for Postgraduate Studies in Neuroscience, Danube University, Department of Neurology, Austria. brainin@donau-uni.ac.at. doi:10.1046/j.1468-1331.2000.007001005.x
- Brott, T., Adams, H. P., Olinger, C. P., Marler, J. R., Barsan, W. G., Biller, J., Spilker, J., et al. (1989). Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 20(7), 864-70. Department of Neurology, University of Cincinnati, Ohio.
- Retrieved from

<http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=2749846&retmode=ref&cmd=prlinks>

Brunser, A. M., Lavados, P. M., Hoppe, A., Lopez, J., Valenzuela, M., & Rivas, R. (2009). Accuracy of transcranial Doppler compared with CT angiography in diagnosing arterial obstructions in acute ischemic strokes. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, *40*(6), 2037-41. doi:10.1161/STROKEAHA.108.542704

Committee, E. S. I. E., Committee, E. W., Olsen, T. S., Langhorne, P., Diener, H. C., Hennerici, M., Ferro, J., et al. (2003). European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management – Update 2003. *Cerebrovascular Diseases*, *16*(4), 311-337. doi:10.1159/000072554

Dittrich, R., Kloska, S. P., Fischer, T., Nam, E., Ritter, M. A., Seidensticker, P., Heindel, W., et al. (2008). Accuracy of perfusion-CT in predicting malignant middle cerebral artery brain infarction. *Journal of neurology*, *255*(6), 896-902. doi:10.1007/s00415-008-0802-1

Dohmen, Christian, Bosche, B., Graf, R., Staub, F., Kracht, L., Sobesky, J., Neveling, M., et al. (2003). Prediction of malignant course in MCA infarction by PET and microdialysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, *34*(9), 2152-8. doi:10.1161/01.STR.0000083624.74929.32

Donnan, Geoffrey A, & Davis, S. M. (2003). Surgical decompression for malignant middle cerebral artery infarction: a challenge to conventional thinking. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, *34*(9), 2307. doi:10.1161/01.STR.0000089299.88642.EA

Duncan, P. W., Zorowitz, R., Bates, B., Choi, J. Y., Glasberg, J. J., Graham, G. D., Katz, R. C., et al. (2005). Management of Adult Stroke Rehabilitation Care: a clinical practice guideline. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, *36*(9), e100-43. doi:10.1161/01.STR.0000180861.54180.FF

Easton, J. D., Saver, J. L., Albers, G. W., Alberts, M. J., Chaturvedi, S., Feldmann, E., Hatsukami, T. S., et al. (2009). Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardio. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, *40*(6), 2276-93. doi:10.1161/STROKEAHA.108.192218

- Eghwurdjakpor, P. O., & Allison, A. B. (2010). Decompressive craniectomy following brain injury: factors important to patient outcome. *The Libyan journal of medicine*, 5. Department of Surgery, University of Port Harcourt Teaching Hospital, Port Harcourt, Nigeria. doi:10.4176/091104
- Elwatidy, S. (2006). Bifrontal decompressive craniotomy for malignant brain edema. *Saudi medical journal*, 27(10), 1547-53. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17013481>
- Gerriets, T., Walberer, M., Ritschel, N., Tschernatsch, M., Mueller, C., Bachmann, G., Schoenburg, M., et al. (2009). Edema formation in the hyperacute phase of ischemic stroke. Laboratory investigation. *Journal of neurosurgery*, 111(5), 1036-42. doi:10.3171/2009.3.JNS081040
- Giles, Matthew F, & Rothwell, P. M. (2009). Transient ischaemic attack: clinical relevance, risk prediction and urgency of secondary prevention. *Current opinion in neurology*, 22(1), 46-53. doi:10.1097/WCO.0b013e32831f1977
- Heiss, W.-D. (2011). The Ischemic Penumbra: Correlates in Imaging and Implications for Treatment of Ischemic Stroke. The Johann Jacob Wepfer Award 2011. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 32(4), 307-320. doi:10.1159/000330462
- Hills, N. K., Josephson, S. A., Lyden, P. D., & Johnston, S. C. (2009). Is the NIHSS certification process too lenient? *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 27(5), 426-32. doi:10.1159/000209237
- Hofmeijer, J., van der Worp, H. B., & Kappelle, L. J. (2003). Treatment of space-occupying cerebral infarction. *Critical care medicine*, 31(2), 617-25. doi:10.1097/01.CCM.0000050446.16158.80
- Huttner, H. B., & Schwab, S. (2009). Malignant middle cerebral artery infarction: clinical characteristics, treatment strategies, and future perspectives. *Lancet neurology*, 8(10), 949-58. Elsevier Ltd. doi:10.1016/S1474-4422(09)70224-8
- Hypoxia, B. (2009). *Brain Hypoxia and Ischemia*. (G. G. Haddad & S. P. Yu, Eds.) *Brain*. Totowa, NJ: Humana Press. doi:10.1007/978-1-60327-579-8

- Jüttler, E., Bösel, J., Amiri, H., Schiller, P., Limprecht, R., Hacke, W., Unterberg, A., et al. (2011). DESTINY II: DEcompressive Surgery for the Treatment of malignant INfarction of the middle cerebral arterY II. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*, 6(1), 79-86. Department of Neurology, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany. eric.juettler@med.uni-heidelberg.de. doi:10.1111/j.1747-4949.2010.00544.x
- Jüttler, E., Schellinger, P. D., Aschoff, A., Zweckberger, K., Unterberg, A., & Hacke, W. (2007). Clinical review: Therapy for refractory intracranial hypertension in ischaemic stroke. *Critical care (London, England)*, 11(5), 231. Department of Neurology, University of Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 400, D-69120 Heidelberg, Germany. eric.juettler@med.uni-heidelberg.de: BioMed Central. doi:10.1186/cc6087
- Jüttler, E., Schwab, S., Schmiedek, P., Unterberg, A., Hennerici, M., Woitzik, J., Witte, S., et al. (2007). Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 38(9), 2518-25. University Hospital Heidelberg, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany. doi:10.1161/STROKEAHA.107.485649
- Kasner, S. E., Demchuk, A. M., Berrouschot, J., Schmutzhard, E., Harms, L., Verro, P., Chalela, J. A., et al. (2001). Predictors of fatal brain edema in massive hemispheric ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 32(9), 2117-23. University of Pennsylvania, Department of Neurology, Philadelphia, PA, USA. kasner@mail.med.upenn.edu. doi:10.1161/hs0901.095719
- Kaste, M., & Castillo, J. (Eds.). (2006). Neuroprotection in Brain Ischemia: An Update. *An Update* (p. 132). S Karger Ag. doi:10.1159/000091697
- Khan, M., & Kamal, A. K. (2010). Surgical interventions for malignant middle cerebral infarction-- saving lives and functionality or increasing disabled survivors? *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 60(5), 405-6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20527622>

- Kilpatrick, M. M., Yonas, H., Goldstein, S., Kassam, a. B., Gebel, J. M., Wechsler, L. R., Jungreis, C. a., et al. (2001). CT-Based Assessment of Acute Stroke: CT, CT Angiography, and Xenon-Enhanced CT Cerebral Blood Flow. *Stroke*, *32*(11), 2543-2549. doi:10.1161/hs1101.098330
- Kiphuth, I. C., Köhrmann, M., Lichy, C., Schwab, S., & Huttner, H. B. (2010). Hemicraniectomy for malignant middle cerebral artery infarction: retrospective consent to decompressive surgery depends on functional long-term outcome. *Neurocritical care*, *13*(3), 380-4. doi:10.1007/s12028-010-9449-8
- Kollmar, R., & Schwab, S. (2007). Ischaemic stroke: acute management, intensive care, and future perspectives. *British journal of anaesthesia*, *99*(1), 95-101. doi:10.1093/bja/aem138
- Kolominsky-Rabas, P. L., Weber, M., Gefeller, O., Neundoerfer, B., & Heuschmann, P. U. (2001). Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, *32*(12), 2735-40. Unit for Stroke Research and Public Health Medicine, Department of Neurology, Friedrich-Alexander University of Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany. kolominsky@public-health.uni-erlangen.de. Retrieved from <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=11739965&retmode=ref&cmd=prlinks>
- Köhrmann, M., & Schwab, S. (2009). Hemicraniectomy for malignant middle cerebral artery infarction. *Current opinion in critical care*, *15*(2), 125-30. doi:10.1097/MCC.0b013e328321826e
- Middleton, S., McElduff, P., Ward, J., Grimshaw, J. M., Dale, S., D'Este, C., Drury, P., et al. (2011). Implementation of evidence-based treatment protocols to manage fever, hyperglycaemia, and swallowing dysfunction in acute stroke (QASC): a cluster randomised controlled trial. *Lancet*, 1699-1706. doi:10.1016/S0140-6736(11)61485-2
- Mistri, A. K., Robinson, T. G., & Potter, J. F. (2006). Pressor therapy in acute ischemic stroke: systematic review. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, *37*(6), 1565-71. doi:10.1161/01.STR.0000222002.57530.05

- Ng, L. K., & Nimmannitya, J. (1970). Massive cerebral infarction with severe brain swelling: a clinicopathological study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 1(3), 158-63. Retrieved from <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=5522913&retmode=ref&cmd=prlinks>
- Ogawa, A., Mori, E., Minematsu, K., Taki, W., Takahashi, A., Nemoto, S., Miyamoto, S., et al. (2007). Randomized Trial of Intraarterial Infusion of Urokinase Within 6 Hours of Middle Cerebral Artery Stroke: The Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial (MELT) Japan. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 38(10), 2633-2639. Retrieved from <http://stroke.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/STROKEAHA.107.488551>
- Pendlebury, S. T., Giles, M. F., & Rothwell, P. M. (2009). *Transient Ischemic Attack and Stroke: Diagnosis, Investigation and Management*. Cambridge University Press. Retrieved from <http://books.google.com.br/books?id=mrJgEDAx2aYC>
- Poca, M. A., Benejam, B., Sahuquillo, J., Riveiro, M., Frasccheri, L., Merino, M. A., Delgado, P., et al. (2010). Monitoring intracranial pressure in patients with malignant middle cerebral artery infarction: is it useful? *Journal of neurosurgery*, 112(3), 648-57. Department of Neurosurgery, Vall d'Hebron University Hospital, Institut Recerca Vall d'Hebron, Autonomous University of Barcelona, 08035 Barcelona, Spain. pocama@neurotrauma.net. doi:10.3171/2009.7.JNS081677
- Rangel-Castilla, L., Rangel-Castillo, L., Gopinath, S., & Robertson, C. S. (2008). Management of intracranial hypertension. *Neurologic clinics*, 26(2), 521-41, x. doi:10.1016/j.ncl.2008.02.003
- Roger, V. L., Go, A. S., Lloyd-Jones, D. M., Benjamin, E. J., Berry, J. D., Borden, W. B., Bravata, D. M., et al. (2011). Heart Disease and Stroke Statistics--2012 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. doi:10.1161/CIR.0b013e31823ac046
- Sare, G. M., Ali, M., Shuaib, A., & Bath, P. M. W. (2009). Relationship between hyperacute blood pressure and outcome after ischemic stroke: data from the VISTA collaboration. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 40(6), 2098-103. doi:10.1161/STROKEAHA.108.539155

- Schellinger, P. D., Thomalla, G., Fiehler, J., Köhrmann, M., Molina, C. a, Neumann-Haefelin, T., Ribo, M., et al. (2007). MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 38(10), 2640-5. doi:10.1161/STROKEAHA.107.483255
- Schneweis, S., Grond, M., Staub, F., Brinker, G., Neveling, M., Dohmen, C., Graf, R., et al. (2001). Predictive value of neurochemical monitoring in large middle cerebral artery infarction. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 32(8), 1863-7. Department of Neurology, University of Cologne, Max-Planck-Institut für Neurologische Forschung, Cologne, Germany. Retrieved from <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=11486118&retmode=ref&cmd=prlinks>
- Schwab, Stefan, & Hacke, W. (2003). Surgical decompression of patients with large middle cerebral artery infarcts is effective. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 34(9), 2304-5. doi:10.1161/01.STR.0000089295.37380.A4
- Smith, S. E., Kirkham, F. J., Deveber, G., Millman, G., Dirks, P. B., Wirrell, E., Telfeian, A. E., et al. (2011). Outcome following decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction in children. *Developmental medicine and child neurology*, 53(1), 29-33. doi:10.1111/j.1469-8749.2010.03775.x
- Statistics, N. C. for H. (2011). Health, United States, 2010. *National Center for Health Statistics* (pp. 1-563). Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21634072>
- Staykov, D., & Gupta, R. (2011). Hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarction. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 42(2), 513-6. doi:10.1161/STROKEAHA.110.605642
- Thomalla, G. J., Kucinski, T., Schoder, V., Fiehler, J., Knab, R., Zeumer, H., Weiller, C., et al. (2003). Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by early perfusion- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 34(8), 1892-9. Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistrabetae 52, D-20246 Hamburg, Germany. thomalla@uke.uni-hamburg.de. doi:10.1161/01.STR.0000081985.44625.B6

- Thomalla, G., Hartmann, F., Juettler, E., Singer, O. C., Lehnhardt, F.-G., Köhrmann, M., Kersten, J. F., et al. (2010). Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by magnetic resonance imaging within 6 hours of symptom onset: A prospective multicenter observational study. *Annals of neurology*, 68(4), 435-45. Klinik und Poliklinik für Neurologie, Kopf- und Neurozentrum, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany. thomalla@uke.uni-hamburg.de. doi:10.1002/ana.22125
- Treadwell, S. D., & Thanvi, B. (2010). Malignant middle cerebral artery (MCA) infarction: pathophysiology, diagnosis and management. *Postgraduate medical journal*, 86(1014), 235-42. doi:10.1136/pgmj.2009.094292
- Tsuchida, R., He, Q. P., Smith, M. L., & Siesjö, B. K. (1997). Regional cerebral blood flow during and after 2 hours of middle cerebral artery occlusion in the rat. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 17(10), 1066-73. Department of Anesthesiology, Tokyo Medical College, Japan. doi:10.1097/00004647-199710000-00008
- Vahedi, K., Hofmeijer, J., Juettler, E., Vicaut, E., George, B., Algra, A., Amelink, G. J., et al. (2007). Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet neurology*, 6(3), 215-22. Elsevier Ltd. doi:10.1016/S1474-4422(07)70036-4
- Vahedi, K., Vicaut, E., Mateo, J., Kurtz, A., Orabi, M., Guichard, J.-P., Boutron, C., et al. (2007). Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL Trial). *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 38(9), 2506-17. doi:10.1161/STROKEAHA.107.485235
- Walcott, B. P., Kuklina, E. V., Nahed, B. V., George, M. G., Kahle, K. T., Simard, J. M., Asaad, W. F., et al. (2011). Craniectomy for Malignant Cerebral Infarction: Prevalence and Outcomes in US Hospitals. *PloS one*, 6(12), e29193. doi:10.1371/journal.pone.0029193
- Weimar, C., Mieck, T., Buchthal, J., Ehrenfeld, C. E., Schmid, E., & Diener, H.-C. (2005). Neurologic worsening during the acute phase of ischemic stroke. *Archives of neurology*, 62(3), 393-7.

Department of Neurology, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany. stroke.med@uni-essen.de. doi:10.1001/archneur.62.3.393

Yang, X.-feng, Yao, Y., Hu, W.-wei, Li, G., Xu, J.-fang, Zhao, X.-qun, & Liu, W.-guo. (2005). Is decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction of any worth? *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 6(7), 644-9. doi:10.1631/jzus.2005.B0644

Yu, W., Rives, J., Welch, B., White, J., Stehel, E., & Samson, D. (2009). Hypoplasia or occlusion of the ipsilateral cranial venous drainage is associated with early fatal edema of middle cerebral artery infarction. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 40(12), 3736-9. Department of Neurological Surgery and Neurology, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, 5323 Harry Hines Boulevard, Dallas, TX 75390-8855, USA. Wengui.Yu@UTSouthwestern.edu. doi:10.1161/STROKEAHA.109.563080

de Carvalho, J. J. F., Alves, M. B., Viana, G. Á. A., Machado, C. B., Dos Santos, B. F. C., Kanamura, A. H., Lottenberg, C. L., et al. (2011). Stroke Epidemiology, Patterns of Management, and Outcomes in Fortaleza, Brazil: A Hospital-Based Multicenter Prospective Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. doi:10.1161/STROKEAHA.111.626523